

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

571

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GAUTIER (Pierre-Marie-Louis)

Né le 26 Juin 1907, à Pithiviers (Loiret)

Thérapeutique des insuffisances génitales
par le lobe antérieur de l'hypophyse

Président de Thèse : M. CARNOT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GAUTIER (Pierre-Marie-Louis)

Né le 26 Juin 1907, à Pithiviers (Loiret)

Thérapeutique des insuffisances génitales
par le lobe antérieur de l'hypophyse

Président de Thèse : M. CARNOT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphi-	LENORMANT.
litiques	CUNEO.
Clinique des maladies du système nerveux	GRÉGOIRE.
Clinique des maladies infectieuses.....	GOSSET.
Clinique chirurgicale.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique ophtalmologique.....	COUVELAIRE.
Clinique urologique.....	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé-	RATHERY.
die	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LÉON BERNARD.
Clinique propédeutique.....	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose....	HOVELACQUE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	MULON.
dulte	OLIVIER.
Professeur sans chaire.....	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie n.édicale.....	DONZELOT.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle LEVY.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	P.M.
Clinique médicale	{ ABRAMI. AUBERTIN. BRULÉ. CHIRAY. DUVOIR. HARVIER. LIAN.
Clinique obstétricale	{ GUENIOT. LE LORIER. LEVY-SOLAL. METZGER.
Clinique chirurgicale	{ BASSET. CADENAT. HEITZ-BOYER. MOCQUOT. MOURE. SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Stomatologie	FREY.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*En hommage d'une profonde
affection.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur CARNOT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

*En reconnaissance pour le très
grand honneur qu'il m'a fait
de présider cette thèse et pour
son précieux enseignement du-
rant mon année d'externat.*

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur Guy LAROCHE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔPITAL TENON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse ; qui m'a permis de re-
cueillir les observations dans
son service et ses consultations ;
qui m'a toujours guidé au
cours de mes études médicales
avec la plus grande bienveil-
lance ; en témoignage de mon
respectueux attachement et de
ma profonde gratitude.*

A Monsieur le Professeur Henri SIMONNET

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

*Qui guida mes essais cliniques et
m'aida à les interpréter avec
toute son autorité en Endocri-
nologie.*

A mes autres Maîtres de stage d'externat et d'internat.

Monsieur le Professeur HARTMANN

Monsieur le Professeur WIDAL

IN MÉMORIAM

Monsieur le Docteur RIBIERRE

PROFESSEUR AGRÉGÉ IN MÉMORIAM

Monsieur le Professeur Pierre DUVAL

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Monsieur le Docteur STEVENIN

Monsieur le Docteur COFFIN

Monsieur le Docteur THOMAS

Monsieur le Docteur QUÉNU

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Monsieur le Docteur TRUFFRET

CHAPITRE PRÉLIMINAIRE

Le lobe antérieur de l'hypophyse joue dans l'économie un rôle important que l'expérimentation et la clinique ont bien mis en évidence. Il est reconnu aujourd'hui que par ses hormones il agit sur la croissance générale, sur les glandes endocrines, sur la sphère génitale, sur certains métabolismes : métabolismes gazeux, azoté, lipidique, hydrique. Il intervient même dans la physiologie du sommeil. Son action sur la sphère génitale a fait l'objet de nombreux travaux durant ces dernières années.

Il a été étudié par Zondek et Aschheim en Allemagne ; Allen, Doisy, Evans et Long en Amérique ; Aron, Courrier, Brouha, Simonnet et Guy Laroche en France et en Belgique, pour ne citer que les principaux auteurs.

Aujourd'hui, on sait que cette action s'observe sur : l'ovulation et la spermatogénèse, sur la lutéinisation, sur la menstruation, sur la lactation.

Toutefois, la part qui revient au lobe antérieur de l'hypophyse dans le système génital n'est pas encore exactement délimitée et son mode d'action donne lieu à de nombreuses discussions.

Nous nous proposons d'abord de dégager ce rôle aussi clairement qu'il est possible à la lumière des études récentes de ces divers auteurs, ensuite de rechercher s'il est permis de l'utiliser en clinique, et nous nous baserons alors sur des observations personnelles ou recueillies par nos soins.

PREMIÈRE PARTIE

**RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES
SUR LES RAPPORTS ENTRE LE LOBE ANTÉRIEUR
ET L'APPAREIL GÉNITAL**

CHAPITRE PREMIER

RAPPORTS ENTRE LE LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE ET L'APPAREIL GÉNITAL

CES RAPPORTS SONT CONNUS DEPUIS LONGTEMPS
SURTOUT GRACE AUX OBSERVATIONS FAITES
EN PATHOLOGIE HUMAINE ET DANS L'EXPÉRIMENTATION
ANIMALE

La clinique a montré que le syndrome adiposogénital, l'acromégalie, certains infantilismes sexuels constituent un ensemble de cas où l'on décèle à la fois des anomalies de l'hypophyse et des troubles génitaux.

D'autre part, les modifications de l'hypophyse que montre *l'anatomie pathologique* au moment des étapes génitales telles que : puberté, grossesse, ménopause prouvent les relations indubitables de cette glande avec l'appareil génital.

L'expérimentation enfin et surtout démontre ces rapports d'une façon formelle par *l'hypophysectomie*. Si l'on opère en effet un animal *impubère*, on constate non seulement un arrêt du développement, mais des troubles génitaux importants.

S'il s'agit d'une femelle, elle reste du type infantile, il n'y a pas d'apparition des caractères sexuels secondaires, pas de développement des organes génitaux externes, pas de cycle oestral.

Chez le mâle impubère, on observe des troubles analogues.

S'il s'agit du rat *adulte*, on constate chez la femelle qu'il n'y a plus de rut, plus d'ovulation, l'animal a perdu l'appétit sexuel ; il y a donc disparition de toute vie génitale et l'autopsie montre des ovaires au repos sans ovulation.

Si l'on pratique l'opération sur une rate fécondée, l'avortement se produit.

Enfin parallèlement chez le rat mâle adulte, on constate aussi la perte des caractères sexuels et l'atrophie du testicule. Pour obtenir ces résultats, il suffit d'enlever les deux tiers du lobe antérieur de l'hypophyse et l'on peut démontrer que c'est l'ablation de cet organe qui est bien responsable des accidents observés et non la lésion du tuber ou de la base du cerveau, car les animaux hypophysectomisés peuvent être guéris par la méthode *des transplantations d'organes*.

Cette méthode consiste à introduire chaque jour dans les muscles de l'animal une petite parcelle de lobe antérieur de l'hypophyse, c'est en somme une opothérapie par la greffe quotidienne d'un fragment de glande totale.

On obtient ainsi la guérison complète du rat opéré qui reprend son évolution au point de vue génital ;

le cycle oestral de la rate réapparaît avec tous ses caractères normaux.

Chez le mâle renaissent la spermatogénèse et l'appétit sexuel. On peut remplacer la transplantation d'organe par l'injection d'extraits hypophysaires, mais l'action de ces extraits est souvent partielle et ne fait qu'améliorer l'animal opéré. Nous reviendrons d'ailleurs sur ces divers procédés d'expérimentation.

Celle-ci montre donc que l'hypophysectomie réalise une véritable castration fonctionnelle et que la vie génitale reprend dès que l'on rend à l'animal l'organe dont on l'avait privé, ainsi le lobe antérieur apparaît indispensable au fonctionnement des glandes génitales. Si l'on étend l'expérimentation par implantations aux animaux normaux, l'action du lobe antérieur se manifeste plus nette encore en réalisant un véritable état d'HYPERPITUITARISME.

Chez la *femelle impubère*, l'implantation quotidienne de glande fraîche provoque l'apparition de la puberté en trois ou quatre jours alors que normalement celle-ci se fait du 28^e au 49^e jour.

L'orifice vulvaire et le canal vaginal s'ouvrent, l'examen du fluide vaginal révèle la présence des cellules kératinisées caractéristiques de l'oestrus ; l'autopsie montre que le poids des ovaires atteint de 2 à 20 fois celui des organes d'animaux témoins de même âge, que l'utérus prend tous les caractères d'un utérus adulte.

Chez le *mâle impubère*, mêmes effets de l'implan-

tation antéhypophysaire mais moins accentués et plus lents à se produire.

Les testicules et les organes génitaux accessoires sont nettement hypertrophiés au bout de dix jours chez la souris.

Chez *la femelle adulte*, la transplantation hypophysaire provoque une augmentation de poids des ovaires et de l'utérus.

L'examen de la sécrétion vaginale montre un contenu cellulaire du type dioestral, et malgré l'absence de stade oestral nettement différencié, les femelles traitées acceptent le coït.

Chez *le mâle adulte*, l'augmentation pondérale s'obtient plus difficilement, mais l'activité sexuelle est nettement augmentée.

Chez *le mâle et la femelle castrés*, l'implantation quotidienne, même prolongée, n'entraîne aucune modification du tractus génital, l'atrophie génitale persiste.

Que doit-on conclure du résumé de ces expériences?

Que le lobe antérieur n'agit sur l'appareil génital qu'indirectement par l'intermédiaire du système ovarien ou testiculaire. Il apparaît donc qu'il existe une ou des hormones hypophysaires nécessaires au fonctionnement de l'appareil génital, mais n'agissant que d'une façon indirecte et donc opposables à la folliculine et à l'hormone testiculaire qui ont une action excitatrice directe du système génital.

Enfin si l'on ajoute que le lobe antérieur subit également *des modifications* par l'arrêt du fonctionne-

ment génital, modifications histologiques qui se traduisent par l'augmentation des cellules basophiles et éosinophiles et par l'apparition des volumineuses cellules dites de castration, on conclut à la réciprocité des rapports qui l'unissent au tractus génital, comme il en est d'ailleurs avec les autres glandes endocrines.

Donc le lobe antérieur tient sous sa dépendance le fonctionnement du système génital.

Par quel mécanisme agit-il ?

Nous envisagerons d'abord son action sur l'appareil femelle et nous rappellerons brièvement ce qu'est le cycle œstral.

CHAPITRE II

LE CYCLE OESTRAL

L'appareil génital présente chez la femelle de tous les mammifères pendant toute la durée de leur activité sexuelle des modifications de structure qui reviennent à intervalles périodiques en se produisant toujours dans le même ordre, suivant un rythme défini pour chaque espèce et qui ont entre elles des relations chronologiques constantes. Ce sont ces modifications que l'on désigne sous le nom de cycle oestrien ou oestral.

Les plus importantes et les plus caractéristiques se font dans l'ovaire.

On distingue en effet une *phase folliculaire* pendant laquelle le follicule de de Graaf mûrit et se transforme en même temps que son contenu l'ovocyte qui devient l'ovule.

Le follicule fait hernie à la surface de l'ovaire et ne tarde pas à se rompre laissant échapper le liquor folliculi et l'ovule qui tombe dans la trompe : c'est le phénomène *de la ponte ovulaire*.

La phase lutéinique suit aussitôt cette dernière ; elle est caractérisée par le développement du corps jaune formé par la modification des cellules folliculeuses.

Celui-ci, à sa période de plein développement, prend l'aspect d'un nodule sphérique plus ou moins volumineux. Sa coloration est due à la présence dans les cellules d'enclaves lutéiniques qui augmentent à mesure qu'il avance en âge.

L'évolution de ce corps jaune varie suivant que l'ovulation est suivie ou non de fécondation.

Dans le premier cas, il dure très longtemps et devient très volumineux. Dans le deuxième, à peine arrivé à sa période d'état, il entre en régression et finalement il ne forme plus que de petits amas blanchâtres, les corpora albicantia qui ne semblent être que la dernière trace d'un organe transitoire ayant terminé son évolution.

Chez les animaux, c'est à la phase de ponte ovulaire que se produit le rut suivi ou non de fécondation.

Ces modifications cycliques qui se produisent dans l'ovaire sont accompagnées de modifications fonctionnelles du tractus génital. On constate en effet, au moment du rut, des phénomènes congestifs et sécrétoires au niveau de la trompe, de l'utérus et du vagin. Et l'on a montré que l'examen du contenu vaginal pouvait indiquer si l'animal se trouvait ou non en état d'œstrus. Sa durée est très variable suivant les

espèces animales, de même que le nombre des oestrus par an.

L'intervalle de repos qui sépare deux cycles se nomme dioestrus ou interœstrus. Chez certains animaux, le lapin par exemple, l'ovulation n'est pas spontanée, elle ne se produit qu'à la suite du coït.

Chez la femme, l'oestrus a une durée de 28 jours environ. Il se produit sans intervalle de repos et surtout s'accompagne de modifications très importantes de l'utérus aboutissant à un écoulement sanguin par le vagin qui dure environ quatre jours et que l'on désigne sous le nom de menstrues ou de règles. Pendant le cycle génital en effet, les deux couches cellulaires de la muqueuse utérine, couche basale et surtout couche fonctionnelle ne cessent de se modifier.

Du 5^e au 15^e jour après les règles, la muqueuse se répare, régénère ses deux couches et augmente très vite son épaisseur.

Du 16^e au 28^e jour, elle s'épaissit encore, devient gonflée, œdémateuse, les capillaires sanguins sont dilatés et dans leurs interstices on voit des cellules migratrices et des globules extravasés.

A la phase menstruelle, il y a arrêt de l'hyperplasie congestive de l'endomètre, exsudation de sang à travers le stroma et l'épithélium, et élimination de toute la couche superficielle de la muqueuse.

L'hémorragie se fait à la fois par diapédèse et par rupture vasculaire.

Pour la majeure partie des auteurs : Villemain, Fraenkel, Schickelé, Knaus, cette hémorragie mens-

truelle se produirait au moment où le corps jaune, arrivé à son plein développement, commence à entrer en régression.

L'ovulation aurait donc lieu du 8^e au 16^e jour après les règles.

Emmanuel Brandwein a particulièrement bien étudié l'ovulation chez la femme dans sa thèse (1933). Pour lui, si ce phénomène se produit chez la majorité des femmes, vers le milieu de l'intermenstruum, cette loi est loin d'être absolue.

Beaucoup de femmes, même de règles normales, n'ont pas d'ovulation ce qui explique les cas de stérilité souvent inexpliqués. Chez d'autres femmes, l'ovulation se produit à un autre moment, vers le 7^e ou bien au contraire vers le 21^e jour après le début des règles précédentes.

La date d'ovulation serait néanmoins fixe pour un même sujet.

Cet auteur ajoute que l'on peut déterminer cette date par un *syndrome clinique* :

douleur moyenne ;

hémorragie intermenstruelle qui souvent fait croire à des règles deux fois plus fréquentes ;

présence de sécrétions glaireuses, translucides au niveau du col utérin ;

et par *des examens de laboratoires* :

Méthode de Knaus reposant sur l'absence de réaction de la musculature utérine à l'injection de post-hypophyse au moment de l'ovulation.

Méthode interférométrique basée sur l'existence

dans le sérum sanguin de ferments spécifiques pour les albumines tissulaires de chaque glande endocrine.

Une diminution de l'action de ces ferments vis-à-vis d'une glande, appréciée à l'interféromètre de Zeiss, prouve l'hyperfonctionnement de cette glande.

Enfin par le dosage de la folliculine dans le sang et dans les urines, montrant un taux maximum au moment de l'ovulation, véritable méthode de choix.

De toute évidence, c'est l'ovaire qui chez la femelle en général conditionne le cycle œstral ; on a longtemps discuté sur le mécanisme par lequel la glande agit.

La théorie nerveuse est depuis longtemps abandonnée, c'est par l'intermédiaire d'une sécrétion interne que l'ovaire intervient ; mais on discute encore pour savoir aux dépens de quels éléments se forme cette hormone ovarienne.

Pour certains auteurs : Bouin, Ancel et Villemin, c'est le corps jaune qui tiendrait sous sa dépendance ce mécanisme qui en particulier réglerait l'apparition du rut chez l'animal, de la menstruation chez la femme.

Pour d'autres au contraire : Mosheret, Wood, Allen et Doisy, c'est le follicule qui joue le rôle prépondérant.

Plus récemment, à la suite des belles expériences de Cörner, Allen et Courrier, on reconnaît que les deux organes ont une action propre, action qui se répète périodiquement en se succédant et l'on admet l'existence d'une *hormone folliculaire* et d'une hor-

mone du corps jaune ou lutéinique à côté d'autres hormones ovariennes accessoires, mal connues et de nature discutée.

La première détermine le rut chez l'animal et la menstruation chez la femme et provoque déjà des modifications importantes du côté de l'utérus, des trompes et du vagin. Elle intervient dès la maturation du follicule pour avoir son effet maximum au moment où le follicule est prêt à se rompre.

La deuxième exerce ensuite son action, elle provoque la préparation de la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf et le développement gravidique de la glande mammaire. Elle atteint son développement maximum quelques jours après la rupture du follicule, c'est-à-dire au moment où le corps jaune est à sa période d'état.

Si la fécondation n'a pas lieu, bientôt le corps jaune entre en régression et la muqueuse utérine dégénère également et un nouveau cycle apparaît.

Si la fécondation a lieu, le corps jaune, après avoir préparé la nidation de l'œuf, assure la conservation de la grossesse et l'évolution du stade gravide jusqu'au moment où l'œuf lui-même est susceptible d'assurer son propre développement.

L'hormone folliculaire, appelée folliculine par Courrier, a été isolée chimiquement ; ses effets physiologiques sont bien connus :

Chez la femelle impubère, elle détermine l'apparition d'un cycle œstral.

Chez la femelle adulte normale, elle provoque une hyperémie des organes génitaux.

Chez la femelle gravide, elle peut amener l'avortement lorsqu'elle est administrée dans les premiers temps de la grossesse.

Chez la femelle castrée, elle fait réapparaître le cycle œstral.

L'hormone lutéinique n'a pas été isolée chimiquement mais ses effets physiologiques sont connus. Par une série d'injections répétées de corps jaune gravidique à des femelles, on finit par obtenir une véritable stérilisation des animaux ainsi traités.

Courrier explique d'ailleurs l'action abortive de la folliculine par l'inhibition du fonctionnement du corps jaune qui assure la conservation de la grossesse.

D'autre part, l'expérience sur la lapine castrée cinq jours après le coït et soumise à un traitement folliculinique montre que la nidation ne se fait pas ; il manque en effet l'action du corps jaune.

Tout récemment, certains auteurs ne reconnaissaient qu'une seule hormone de l'ovaire : la folliculine que l'on trouvait d'ailleurs non seulement dans le follicule, mais aussi dans le corps jaune et surtout dans les cellules thécales que ces auteurs modernes voudraient rapprocher des cellules interstitielles du testicule.

Ces deux organes ont des caractères communs ; ainsi la formation de leurs cellules est excitée par les injections d'extraits ou d'implants anté-hypophysaires et aussi par les rayons X. Il s'agirait de la

glande œstrale mâle et femelle, auteur des principes génitaux.

Tel est donc très schématiquement le fonctionnement de l'appareil génital femelle avec son cycle œstrien et les hormones qui le régissent.

CHAPITRE III

DE QUELLE FAÇON LE LOBE ANTÉRIEUR INTERVIENT-IL DANS CE FONCTIONNEMENT ET DANS LA RYTHMICITÉ OVARIENNE ?

Etude expérimentale chez le rat et la souris

Ici encore on est réduit à des hypothèses tirées de l'expérimentation.

Examinons les ovaires d'animaux traités d'une façon régulière par des injections d'implants ou d'extraits de lobe antérieur.

Nous constatons d'abord une folliculisation marquée même s'il y a grossesse, puis l'apparition de la lutéinisation, formation de corps jaunes et de follicules atrétiqes.

Enfin la lutéinisation devient massive, un tel animal est castré physiologiquement.

L'expérimentation montre donc comme l'étude des faits physiologiques que suivant les circonstances, le lobe antérieur détermine la folliculisation ou bien la lutéinisation et cela par l'effet d'hormones propres.

Ces données expérimentales concordent ainsi avec la physiologie puisque dans le cycle œstral le lobe antérieur détermine d'abord l'apparition de follicules, ensuite celle de corps jaunes.

Devons-nous voir l'origine de ces variations dans le lobe antérieur lui-même, l'ovaire demeurant un récepteur passif et en somme automatique ?

Dans ces conditions, deux hypothèses peuvent être proposées :

1° Le lobe antérieur agit par une seule hormone excitatrice de l'ovaire, le taux de cette sécrétion variant périodiquement et expliquant ainsi le rythme œstral.

2° Il exerce son action par deux hormones antagonistes correspondant aux deux hormones ovariennes.

L'existence d'une seule hormone variable chronologiquement n'a jamais été prouvée par les examens cytologiques, aucune variation histologique en effet n'a été découverte en concordance avec le cycle œstral.

D'autre part, l'implantation de lobe antérieur devrait produire toujours un effet qualitativement constant et quantitativement variable suivant les phases de l'œstrus. Or, l'expérimentation ne met pas de tels faits en évidence.

Enfin, si l'on utilise des extraits anté-hypophysaires deux actions différentes s'exercent sur l'ovaire sui-

vant les cas : action stimulante sur l'appareil folliculaire ou bien action lutéinisante sur ce même appareil.

Il est vrai qu'on a invoqué pour les expliquer les variations de modes de traitements ; les traitements faibles et lents déterminant l'évolution des follicules avec ovulation et formation de corps jaunes normaux, les doses élevées et brutales aboutissant à la lutéinisation précoce et massive des follicules et leur transformation en corps jaunes atrétiques.

Existe-t-il au contraire deux hormones qui alterneraient périodiquement ?

Dans ce cas on devrait pouvoir mettre en évidence par implantations deux actions hormonales distinctes. Or, dans l'état actuel il n'en est pas ainsi, l'implantation entraîne toujours l'excitation de l'appareil folliculaire.

On ne peut donc pas conclure pour le moment que le lobe antérieur constitue le facteur déterminant du cycle ovarien.

Si l'on suppose au contraire le stimulus hypophysaire constant, il faut croire à l'existence d'une phase réfractaire de l'ovaire pour expliquer ce cycle.

Dans le cycle normal à partir du moment où un ou plusieurs follicules ont acquis un certain degré de développement et jusqu'à ce que les corps jaunes for-

més à leurs dépens aient cessé d'exercer leur action physiologique, il ne se produit pas de nouvelle ovulation ; ce fait constant s'observe également au cours de la gestation. L'ovaire passe donc par des périodes pendant lesquelles il est réfractaire au stimulus hypophysaire.

Il semble d'après les données actuelles que cet état réfractaire tiende à la formation d'un facteur inhibiteur dépendant du follicule ou du corps jaune capable de neutraliser périodiquement l'action du stimulus hypophysaire.

Il ne semble pas qu'il faille attribuer ce rôle au corps jaune, le cycle, en effet, peut se manifester en l'absence de cet organe que l'on peut supprimer par exemple avec les rayons X (Parkes). L'hypothèse d'une action folliculaire paraîtrait plus vraisemblable.

Les travaux de Brouha et Simonnet ont montré que ce rôle doit être attribué à la folliculine.

Cette hormone jouerait ce rôle inhibiteur dès que sa concentration dans l'organisme dépasserait un certain taux et jusqu'à ce que cet excès soit éliminé.

Cette hypothèse est confirmée par l'existence d'aménorrhées hyperhormonales et par l'expérimentation qui montre l'arrêt de l'ovulation si l'on administre la folliculine d'une façon massive.

Enfin la suppression du cycle durant la grossesse coïncidant avec une accumulation de folliculine dans l'organisme serait une preuve de plus ; mais nous avons vu qu'un traitement par les injections d'extraits

antéhypophysaires pendant la gestation pouvait déterminer l'apparition de follicules, là donc cette hypothèse se trouve contrecarrée.

Nous tâcherons d'en donner plus loin l'explication.

La conception actuellement reconnue par le plus grand nombre d'auteurs voit dans ce stimulus antéhypophysaire constant *une double hormone*.

En effet, lorsqu'expérimentalement on administre à un animal femelle pubère des implants de lobe antérieur, on constate d'abord l'apparition de nombreux follicules. Puis si l'on augmente la dose, lutéinisation massive avec corps jaunes vrais et même corps jaunes atrétiques, aboutissant à une véritable castration physiologique, nous l'avons dit plus haut.

Ces données expérimentales ont été fournies en sacrifiant des lots d'animaux traités en commun ou simplement en examinant le fluide vaginal qui varie suivant qu'il y a folliculisation ou lutéinisation.

Cette double action sans doute régie par la concentration de la folliculine dans l'organisme s'expliquerait par deux hormones :

L'une, hormone gonadotrope ou Prolan A caractérisée par le développement des follicules, l'ovulation et l'évolution des corps jaunes vrais, sécrétion de folliculine.

L'autre hormone lutéinisante ou Prolan B caractérisée par la lutéinisation massive et rapide des follicules avec formation de corps jaunes atrétiques, sécrétion de lutéine.

La dualité des hormones antéhypophysaires est en-

core très discutés. Et nous nous demandons si le lobe antérieur n'agit pas par une seule hormone qui suivant les doses aboutirait à des résultats différents ; ou bien s'il n'existe pas deux hormones dont l'une agirait sur la glande interstitielle, l'autre exercerait son action sur l'ovulation.

Telle est donc pour résumer l'action du lobe antérieur sur le cycle génital.

Cette glande intervient constamment, soit par une, soit par deux hormones d'actions différentes sur l'ovaire ; ce dernier réagit suivant le taux de folliculine en inhibant plus ou moins l'action antéhypophysaire et en aboutissant ainsi à la folliculinisation ou à la lutéinisation.

Chez la femme, le rôle du lobe antérieur est le même sur l'ovaire ; il intervient donc aussi sur la menstruation, nous reviendrons plus loin sur ce rôle génital de l'hypophyse chez la femme.

Nous allons auparavant étudier rapidement l'action particulière du lobe antérieur aux étapes de la vie génitale.

CHAPITRE IV

ETUDE DE L'ACTION PARTICULIÈRE DU LOBE ANTÉRIEUR A LA PUBERTÉ, A LA MÉNOPAUSE, PENDANT LA GROSSESSE

1° AU MOMENT DE LA PUBERTÉ

Nous avons vu qu'expérimentalement l'administration de lobe antérieur permettait d'obtenir un état précoce de puberté. Ce résultat s'observe par la transplantation d'hypophyses indifféremment mâles ou femelles provenant d'animaux adultes ou impubères ; il cesse si l'on ne continue pas le traitement.

Donc la glande génitale d'un animal impubère est capable de répondre immédiatement au stimulus antéhypophysaire. Et le lobe antérieur d'un animal impubère contient une quantité de principe actif suffisante pour stimuler le fonctionnement génital d'un autre animal.

Les données expérimentales montrent encore que la parabiose entre deux animaux impubères normaux

n'entraîne aucune modification dans la sphère génitale, tandis que la parabiose entre un animal impubère castré et un animal impubère normal provoque l'apparition précoce de la puberté chez ce dernier.

Par conséquent, la glande génitale de l'animal impubère est capable de répondre au stimulus antéhypophysaire et d'autre part l'hypophyse contient l'hormone gonadotrope en quantité suffisante, et cependant la liaison hypophyso-génitale ne se fait pas.

La dernière expérience permet donc de penser que la glande génitale exerce par sa présence une influence inhibitrice sur la formation et la libération de l'hormone sexuelle du lobe antérieur de l'hypophyse.

Cette inhibition cesse à un moment donné lorsque l'animal a acquis un certain développement et la puberté apparaît ; donc il existe probablement une relation entre l'hormone de croissance et l'hormone sexuelle de l'hypophyse.

Cette hormone en excès pendant la phase prépubérale inhiberait l'action de l'hormone sexuelle, la puberté apparaîtrait dès que le rapport existant entre ces deux hormones antagonistes se modifie.

2^o A LA MÉNOPAUSE

Lorsque les phénomènes sexuels cessent de se manifester, on se trouve dans des conditions analogues à celles qui existaient avant la puberté.

En effet, les glandes génitales provenant d'un animal sénile recommencent à fonctionner lorsqu'on les

transplante chez un individu normal et le lobe antérieur d'un animal sénile est capable d'agir quand on l'implante chez un sujet impubère ou normal.

Donc la liaison hypophyso-génitale ne se fait plus et on est en droit de se demander si le phénomène de la ménopause ne correspond pas à un retour de la prépondérance de l'hormone somatotrope sur l'hormone gonadotrope.

Il se produit un état analogue à celui de l'animal acromégale, chez lequel domine encore l'hormone de croissance. D'ailleurs l'implantation de lobe antérieur chez l'animal ménopausé fait réapparaître les phénomènes de la vie génitale.

Zondek a bien étudié cet « âge critique ». Pour lui, trois phases se succèderaient régulièrement :

Phase hyperhormonale par excès de folliculine.

Phase oligo-hormonale.

Phase hyperhormonale par excès d'hormone anté-hypophysaire.

En réalité, des auteurs récents, en particulier MM. Guy Laroche et Simonnet ont montré que ces phases se succèdent non régulièrement, mais par poussées, véritables décharges d'hormones, qui se répètent pendant toute la période de l'âge critique.

3° AU COURS DE LA GESTATION

Nous avons déjà étudié rapidement l'action du lobe antérieur à cette période de la vie sexuelle, en même temps que ses deux hormones.

Il semble en effet qu'un excès de folliculine dans l'organisme inhibe l'hormone gonadotrope et que seule l'hormone lutéinique exerce son action sur l'appareil génital.

De nombreuses expériences ont été faites chez le rat et la souris en « injectant » des transplants à des femelles gravides et en faisant varier le mode du traitement, son époque et ses doses.

Pour résumer les résultats de nombreux auteurs, il apparaît que ces implantations ont pour effets :

1° la formation de follicules normaux avec ovulations normales et apparition de corps jaunes vrais sans que la grossesse soit interrompue, avec de petites doses ;

2° un traitement plus actif entraînerait l'impossibilité de nidation de l'œuf ou l'avortement suivant l'âge de la gestation ;

3° la formation de follicules lutéinisés et de pseudo-corps jaunes.

Comment concilier ces données avec l'hypothèse que nous avons énoncée plus haut, nous basant sur l'existence de deux hormones sexuelles antéhypophysaires .

Si l'on rappelle que des injections massives de folliculine entraînent le plus souvent également l'interruption de la grossesse, il semblerait que dans l'organisme d'une femelle gravide, il existe un certain équilibre hormonal nécessaire à l'évolution de la grossesse, un certain taux de folliculine suffisant à inhiber

l'hormone gonadotrope, comme nous l'avons dit plus haut ; si l'on implante l'hypophyse d'un autre animal, l'excès d'hormone gonadotrope n'est pas contrebalancé, l'ovaire réagit à cette hormone par l'apparition de follicules d'évolution normale, si la dose d'hormone gonadotrope est importante le rôle de l'hormone lutéinique disparaît comme chez la femelle non gravide et la gestation est interrompue.

Dans ce résumé, nous avons étudié jusqu'à présent les rapports du lobe antérieur avec l'appareil génital femelle dont il est plus facile de suivre les variations.

CHAPITRE V

ETUDE CHEZ LE MÂLE

Il semble que le rôle du lobe antérieur soit le même. On peut étudier de la même façon ces rapports en appréciant le développement des testicules et des vésicules séminales de la souris, en pratiquant des coupes histologiques de ces organes.

L'hypophysectomie chez le mâle impubère entraîne la régression des organes génitaux, le testicule ne présente aucun signe de spermatogénèse, la puberté ne se fait pas. Chez le mâle adulte l'opération entraîne la régression de tout le tractus génital, l'arrêt de la spermatogénèse, l'animal perd tout appétit sexuel et devient infécond.

L'hyperpituitarisme expérimental chez le mâle impubère entraîne le développement du tractus génital, surtout des vésicules séminales, mais à des doses relativement plus importantes que celles qui avaient déterminé le même phénomène chez la femelle.

La spermatogénèse s'observe, et chez la souris de 5 gr., en 12 jours, un traitement par 0.02 et 0 gr. 04

de lobe antérieur de mouton amène la formation de cellules sexuelles à tous les stades et de spermatozoïdes, la glande interstitielle subit également une nette stimulation.

Chez le mâle adulte, l'augmentation pondérale est peu marquée surtout très lente à apparaître ; toutefois la spermatogénèse est nettement augmentée ainsi que l'activité sexuelle et la fécondité demeure intacte.

Enfin chez le mâle castré, le traitement n'exerce aucune influence sur les modifications régressives dues à la disparition des glandes sexuelles.

De toutes ces expériences, on peut donc conclure qu'il existe un parallélisme complet entre les rôles que joue le lobe antérieur sur les deux appareils génitaux mâle et femelle, bien que les réactions de l'appareil mâle soient en général plus lentes.

On doit donc admettre que le lobe antérieur secrète une hormone génitale mâle qui stimule la glande interstitielle et la spermatogénèse, ou mieux comme on l'a énoncé récemment, il secrète deux hormones, l'une agissant sur la spermatogénèse ou sur l'apparition et l'évolution du follicule, l'autre exerçant son action sur la glande interstitielle, véritable glande génitale à sécrétion interne.

Pour résumer les effets de l'anté-hypophyse sur l'appareil génital, nous pourrions les classer en *effets directs et indirects*.

CHAPITRE VI

RÉSUMÉ DES EFFETS DIRECTS ET INDIRECTS DU LOBE ANTÉRIEUR SUR L'APPAREIL GÉNITAL

EFFETS DIRECTS

a) *Chez la femelle.*

1° Le développement, la maturation, l'éclatement des follicules de de Graaf.

2° La lutéinisation du follicule non rupturé avec formation de corps jaune atreétique suivant l'état de réceptivité de l'ovaire.

b) *Chez le mâle.*

Le déclenchement et la stimulation de la glande interstitielle et de la spermatogénèse.

EFFETS INDIRECTS

a) *Chez la femelle.*

Ceux qui dérivent de la sécrétion de l'hormone folliculaire ou de l'hormone lutéinique, c'est-à-dire le développement du tractus génital.

b) *Chez le mâle.*

Ceux qui dérivent de la sécrétion de l'hormone mâle, c'est-à-dire le développement de l'appareil génital et l'appétit sexuel.

On voit donc que les hormones antéhypophysaires s'opposent aux hormones génitales de l'ovaire ou du testicule. Ces dernières agissent directement sur l'organisme, même si celui-ci est privé de glandes sexuelles ; les hormones antéhypophysaires au contraire n'ont aucun effet dans ce cas, elle n'agissent qu'indirectement.

CHAPITRE VII

LE LOBE ANTÉRIEUR CHEZ LES AUTRES ESPÈCES ANIMALES ET CHEZ LA FEMME

Jusqu'à présent, nous avons étudié le lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat et la souris.

Chez les oiseaux, les injections d'implants ou d'extraits hypophysaires ont les effets les plus nets et les plus faciles à obtenir chez le mâle, contrairement aux autres animaux.

Chez la lapine, l'hyperpituitarisme par implants de lapin ne causerait pas l'ovulation (pour Friedmann) mais la folliculisation.

Chez le singe (Allen et Hartmann), quatre implants de singe pendant six jours aboutissent : chez l'impubère, au développement des ovaires avec stimulation folliculaire marquée ; chez l'adulte, stimulation très nette des follicules, de la lutéinisation et des glandes mammaires.

Chez la femme.

Le lobe antérieur exerce évidemment aussi son action sur l'ovaire, donc il intervient également dans le déclenchement de la menstruation, pour certains auteurs, ce phénomène serait dû à l'action d'une hormone propre, distincte des hormones génitales ; il en serait de même pour la lactation.

De toutes façons, le lobe antérieur joue un rôle prépondérant dans les divers phénomènes de la vie génitale de la femme, et certainement aussi d'ailleurs dans ceux de la vie génitale de l'homme.

Avant d'étudier les résultats que l'on peut obtenir en clinique, en se basant sur ces données, il est indispensable de donner les états naturels de ces hormones antéhypophysaires, de rechercher les organes qui les contiennent, qui ont pu servir aux expériences résumées plus haut et qui aideront aux essais cliniques.

CHAPITRE VIII

ETATS NATURELS DES HORMONES GÉNITALES DU LOBE ANTÉRIEUR

Pour la plupart des auteurs, on trouve *l'hormone gonadotrope*, d'une façon constante dans le lobe antérieur de l'hypophyse, dans le placenta de femme, dans le sang et l'urine de femme en gestation ; on les trouve aussi en moindre concentration et non constamment dans l'urine et le sang de femme ménopausique ou castrée, dans l'urine de sujets mâles ou femelles atteints de tumeurs malignes génitales. Il est permis de se demander si l'hormone qui existe dans ces différents organes est exactement la même, s'il ne s'agit pas en réalité de plusieurs hormones de formules chimiques très voisines, comme il en est pour la folliculine.

L'hormone lutéinisante existerait dans l'urine de femme enceinte et dans le placenta.

CHAPITRE IX

EXPOSÉ CRITIQUE DES DIVERS PROCÉDÉS D'EXPÉRIMENTATION POUR L'ÉTUDE DES EXTRAITS ANTÉ-HYPOPHYSAIRES

Dans le résumé des nombreuses expériences qui a servi à étayer notre étude, nous avons vu que les auteurs ont employé divers procédés pour réaliser l'hyperpituitarisme expérimental.

L'ingestion de glandes fraîches est en général peu employée, les résultats en sont le plus souvent discordants, et cela n'a rien d'étonnant si l'on considère la possibilité de destruction plus ou moins totale des substances actives dans le tractus digestif, le défaut d'absorption de l'hormone par la muqueuse digestive.

Les transplantations ou implants ont des résultats beaucoup plus appréciables. Cette méthode consiste à injecter quotidiennement dans le muscle de l'animal étudié de petites quantités de lobe antérieur frais provenant d'un animal de même espèce.

Allen a montré que les implants d'un autre animal restaient le plus souvent sans action. L'animal récep-

teur est en général « antagoniste » à la plupart des espèces d'animaux donneurs. C'est aux transplantations que l'on a le plus souvent recours dans l'expérimentation, mais on ne saurait les utiliser en thérapeutique humaine à cause du défaut de conservation des implants.

Le troisième procédé consiste dans l'emploi *des extraits antéhypophysaires*. Celui-ci utilisé aussi dans l'expérimentation animale a surtout son emploi en thérapeutique humaine en injections sous-cutanées, intraveineuses et surtout intramusculaires. Mais ces extraits sont très variables suivant la technique de leur préparation, ils contiennent chacune des hormones antéhypophysaires, les hormones génitales et les autres en plus ou moins grandes proportions et leur injection a donc des résultats très différents. L'idéal serait d'obtenir des extraits contenant l'une des deux hormones sexuelles pure ; pratiquement, malgré la multiplicité des procédés, on n'est pas encore arrivé à ce résultat comme on est arrivé à isoler la folliculine.

Ainsi les extraits alcalins préparés par la technique d'Evans sont surtout lutéinisants mais sont également doués d'une action somatotrope.

En épuisant le lobe antérieur en milieu acide on obtient un extrait contenant surtout l'hormone gonadotrope.

D'autres auteurs (Claus, Bugbee, etc...) sépareront les deux hormones par la dessiccation, l'hormone lutéinisante seule étant résistante.

D'autres enfin ont essayé de les isoler en les précipitant en milieu acide de pH différents ou par des différences de solubilité dans l'eau distillée.

Les hormones qui nous ont servi dans nos expériences ont été obtenues par les procédés de MM. Guy Laroche et Simonnet, soit à partir du lobe antérieur, soit à partir de l'urine de grossesse.

Dans le premier cas, les glandes finement broyées sont épuisées par l'alcool acide, les substances liposolubles sont éliminées par des épuisements répétés par l'éther.

L'extrait aqueux précipité à pH 6, 5 est remis en solution et filtré sur bougie.

Dans le deuxième cas, l'entraînement par l'acide benzoïque est réalisé en additionnant l'urine de benzoate de Na puis d'acide chlorhydrique, le précipité est redissous dans l'eau alcaline et après plusieurs précipitations et redissolutions successives, épuisements par l'éther, précipitations par l'alcool, la solution est filtrée sur bougie.

CHAPITRE X

TITRAGE DES HORMONES ANTÉ-HYPOPHYSAIRES

D'ailleurs, puisqu'il est pratiquement impossible actuellement d'isoler ces hormones on a cherché des *procédés de titrage* pour en étudier les effets avec plus de précision.

Plusieurs pocédés de titrage de l'hormone gonadotrope ont été proposés par Zondek et Ashheim, par Loeser, nous citerons seulement la définition de MM. Guy Laroche et Simonnet.

La dose unité est la dixième partie de la plus petite quantité de la préparation capable de déterminer sur la moitié de trente souris impubères l'apparition de caseum caractéristique de l'œstrus quand la dose est administrée en dix injections réparties en trois jours, l'examen ayant lieu le cinquième jour qui suit la première injection.

On peut titrer l'hormone lutéinisante en adoptant comme dose unité la dose de substance qui détermine sur la moitié des rats mis en expérience l'apparition de corps jaunes.

La dose étant divisée en six injections réparties sur quarante heures et administrées à des rats femelles impubères de 40 à 50 grammes, l'examen ayant lieu cent heures après la première injection.

Elle correspond à environ 20 mg de poudre.

D'autres auteurs se basent sur l'action inhibitrice que ces préparations exercent sur la ponte des poules.

Allen a montré que d'une façon générale l'hypophyse du mâle était deux fois et demie plus riche en principes que celle de la femelle.

Pour lui, l'âge agirait peu sur la teneur en hormones antéhypophysaires. Le lapin de trois mois, le lapin sénile et le lapin adulte sont sensiblement aussi riches.

Devant la diversité des moyens employés dans l'expérimentation des espèces animales sur lesquelles on opère, on se rend aisément compte de la difficulté des expériences qui servent de bases aux études sur le lobe antérieur.

Telle réaction obtenue avec tel extrait sur telle espèce animale est toute différente de la réaction que l'on obtient avec une autre préparation sur un autre sujet d'expérience.

C'est pourquoi dans cette étude, on en est encore réduit à des hypothèses sur beaucoup de points.

CHAPITRE XI

CONCLUSIONS

Il n'en est pas moins vrai que des *conclusions* s'imposent suffisantes pour les utiliser en clinique avec chances de succès.

En effet, il apparaît que le lobe antérieur secrète les hormones nécessaires au fonctionnement de ces glandes, il est logique d'ajouter au traitement par les extraits propres celui par les extraits hypophysaires.

Ce traitement a déjà été employé chez la femme, mais le détail des conditions dans lesquelles il faut l'administrer est encore imprécis.

A quel moment et par quelles doses faut-il procéder ? C'est ce que nous essaierons d'étudier.

En outre, nous utiliserons les extraits dont nous avons donné plus haut la préparation chez l'homme aussi bien chez l'enfant à puberté retardée, que chez l'adulte insuffisant génital et que chez le vieillard.

Dans toutes ces expériences, il ne faut pas perdre de vue que les extraits antéhypophysaires renferment peut-être d'autres hormones que les hormones génitales et que celles-ci peuvent influencer les résultats.

D'autre part, les expériences peuvent aboutir chez l'homme à des résultats différents, peut-être inverses de ceux obtenus chez l'animal ; d'autant plus qu'on ne peut assimiler le cas de l'homme pathologiquement insuffisant génital à celui de l'animal dont on a supprimé entièrement mais seulement les glandes sexuelles par expérience.

Néanmoins, peut-être ainsi la thérapeutique pourra-t-elle être enrichie de nouveaux moyens de combattre les insuffisances génitales grâce à l'étude des hormones antéhypophysaires ; celle-ci a déjà rendu de grands services dans le traitement des troubles de la croissance et plus récemment dans le diagnostic de la grossesse et de certaines tumeurs génitales.

On sait en effet qu'il est actuellement possible de reconnaître l'existence d'une grossesse dès son début en injectant l'urine de la femme à des souris mâles ou femelles impubères. Nous rappelons brièvement la technique.

CHAPITRE XII

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

Le principe de cette recherche repose sur le fait que les urines de la femme enceinte contiennent les hormones génitales du lobe antérieur, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

On conçoit aisément que les injections de ces urines à des animaux produiront les mêmes résultats d'hyperpituitarisme que les implants.

Ashheim et Zondek en Allemagne, puis Brouha, Hinglais et Simonnet ont appliqué cette méthode les premiers à des souris impubères femelles, les seconds à des souris mâles.

Cette méthode a été modifiée par Friedmann qui utilise la lapine ; chez celle-ci, en effet, l'ovulation n'est pas spontanée : elle est la conséquence du coït, mais elle apparaît également à la suite d'une injection intra-veineuse d'extrait de lobe antérieur.

Le procédé le plus pratique consiste à injecter à une lapine de 1 à 2 kilos, éloignée du mâle depuis plus de 15 jours, de 5 à 8 cmc d'urine de la femme dont on désire savoir si elle est enceinte ; ces urines sont

recueillies aseptiquement par sondage ; on répète les injections quatre fois en 48 heures, puis on examine l'état des ovaires pour y constater, dans les cas positifs la présence de follicules hémorragiques ouverts, donnant issue aux ovules. Les résultats sont très nets et positifs dans 95 % des cas de grossesse.

Une cause d'erreur peut exister avec les urines d'une femme atteinte de chorio-épithéliome ou porteur d'une môle hydatiforme. Ces urines contiennent également les hormones génitales antéhypophysaires, mais Allen a montré que ces dernières étaient en quantité beaucoup plus importante que dans la grossesse. On a reconnu récemment que la présence des hormones antéhypophysaires dans les urines de femme correspondait plus exactement à l'existence d'un *chorion* vivant.

On peut rapprocher cette méthode d'une autre analogue et plus récente tendant à déterminer le sexe de l'enfant *in utero*.

Elle repose sur des constatations faites par Dohrn et Sugerman au cours de l'étude de la réaction d'Ashheim et Zondek.

L'injection intra-veineuse d'urine de femme enceinte faite au lapin mâle à une certaine phase de sa vie génitale donne lieu chez cet animal à des modifications anatomiques testiculaires apparentes ou non, suivant que le sexe du fœtus en gestation est féminin ou masculin.

Cette modification qui ne se produit que si l'enfant

à naître est une fille consiste en une brusque poussée de maturation génitale constatable en 48 heures.

Tout se passe comme si vis-à-vis de la spermatogénèse le fœtus femelle sécrétait des hormones actives, alors que le fœtus mâle sécréterait des hormones empêchantes. En effet, dans les cas particuliers de deux jumeaux de sexes différents, on n'observe aucune réaction.

Cette méthode a été modifiée par Louis Gunz, de Lille. Cet auteur opère sur le lapin arrivé à l'âge où le testicule ayant franchi l'anneau inguinal, n'est pas encore descendu dans les bourses. Il pratique d'abord l'ablation du testicule droit gardé comme témoin, puis injecte dans la veine marginale de l'oreille une quantité d'urine recueillie aseptiquement, variable de 10 à 20 cc. en 48 heures ou 72 heures.

Les examens histologiques comparés des deux testicules, après ce laps de temps, montre dans les cas positifs une poussée évolutive de spermatogénèse avec spermatozoïdes et tous les stades intermédiaires entre eux et les spermatogonies.

Gernez montre qu'une réponse positive correspond à un fœtus de sexe féminin dans 95 % des cas ; une réponse négative peut davantage être entachée d'erreur. Mais de toutes façons, il ne faut opérer qu'avec une grossesse d'au moins cinq mois.

La valeur de cette méthode est très discutée par ailleurs.

Ainsi, en Amérique, Wirz a reconnu que le lobe antérieur du fœtus ne contenait qu'une unité-souris

au maximum d'hormone A et qu'elle ne secrèterait pas l'hormone B.

Cette teneur infime de la glande elle-même permet de mettre en doute la possibilité que les urines contiennent la quantité bien supérieure nécessaire à donner un résultat positif.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Sur le nombre de malades traités, nous avons retenu environ 80 observations dans l'étude des extraits anté-hypophysaires sur l'appareil génital : 65 chez la femme, 15 chez l'homme.

Toutes les observations chez l'homme et une partie de celles chez la femme nous sont personnelles ; nous avons recueilli les autres dans le service de M. le Docteur Guy Laroche à l'hôpital Tenon.

Le traitement a été conduit de façons très différentes, nous-mêmes l'avons modifié au fur et à mesure de l'étude de la question. Nous avons souvent obtenu des résultats discordants, mais d'une façon générale, en nous basant sur des statistiques, il semble que nous soyons arrivés à établir quelques principes directeurs de cette thérapeutique.

L'administration se fait par injections intra-musculaires profondes d'extraits à la dose de 20 unités, tantôt tous les deux jours, tantôt tous les jours ou même à raison de 40 unités par jour.

Nous avons varié les dates du traitement et y avons adjoint parfois d'autres hormones, la folliculine et le corps jaune, des extraits d'autres glandes à sécrétion interne, thyroïde par exemple.

1° OBSERVATIONS RÉSUMÉES CHEZ LA FEMME

OBSERVATION I

Mme Au..., 31 ans. Asthénie. Obésité (a engraisé de 10 kilogs de 29 à 31 ans). Règles très irrégulières depuis quelques mois, très peu abondantes durant deux jours et très douloureuses la veille de leur apparition.

Après six injections d'extrait A. H., les règles apparaissent sans aucune douleur et durent trois jours, un peu plus abondantes que de coutume ; elles restaient non douloureuses un an après la fin du traitement.

OBSERVATION II

Mme Barb..., 43 ans. Vient consulter pour des troubles circulatoires des mains et des pieds se manifestant par des crises d'hypoesthésie avec fourmillements et sensation de doigts morts, évoluant depuis deux ans. Les règles, normales jusque-là, ont diminué énormément, elle n'a même plus besoin de se garnir. L'écoulement minime et d'odeur fétide dure deux jours. Mise au traitement A. H., les règles, après six jours d'injections, reviennent normales, en avance d'un jour et durent trois jours : l'écoulement est abondant et sans odeur. La malade signale que depuis lors les troubles circulatoires ont disparu. L'état restait excellent après six mois.

OBSERVATION III

Mme Bast..., 33 ans. Obésité : Poids, 84 kilog., taille, 1 m. 62. Troubles menstruels : a subi, à 29 ans, l'ablation de la trompe gauche. Un an après, elle met au monde un enfant bien portant, mais à partir de cette date, les règles, qui étaient normales, diminuent d'abondance pour disparaître complètement en mai 1930. On fait douze injections d'A. H., suivies de six injections d'extrait de corps jaune sans résultat. Le mois suivant, on fait douze injections d'A. H., à raison de deux par jour. Après la douzième survient un petit écoulement rosé pendant quatre jours.

Le mois suivant, sans nouvelle injection, les règles surviennent beaucoup plus abondantes et durent trois jours.

OBSERVATION IV

Mlle Bil..., 18 ans. Ulcère gastrique. Est, en général, réglée régulièrement, mais peu abondamment.

On fait dix-huit injections d'A. H., à raison d'une par jour. Les règles surviennent avec un jour de retard ; mais durent trois jours et sont nettement plus abondantes.

OBSERVATION V

Mlle Ch..., 26 ans. De 1926 à 1930, son poids a passé de 67 à 130 kilog.

Autrefois, réglée régulièrement, mais peu (une journée). Depuis quatre ans, les règles sont restées régulières, mais si peu abondantes qu'elle ne se garnit même plus.

On fait une série de dix injections d'A. H. Les règles .

durent deux jours, plus abondantes que de coutume (cinq serviettes). Le mois suivant, après neuf injections d'A. H., elles durent quatre jours, mais elles ont avancé de sept jours au lieu de deux jours. Une troisième série est très efficace, mais une quatrième série d'A. H. n'amène que peu de résultats. On donne alors du corps thyroïde (0 gr. 5 cgr. par jour) les règles suivantes surviennent très abondantes pendant trois jours et le bon état persiste six mois avec le traitement thyroïdien.

Ensuite, les règles diminuent au point de ne plus durer que deux heures, malgré que l'on ait continué le traitement thyroïdien.

On ajoute, alors, en décembre 1931, des injections d'A. H., en commençant quatre jours après les règles, et en augmentant la dose de corps thyroïdique à 0 grammes 10, sauf durant les huit jours précédant les règles.

Le mois suivant, les règles surviennent, d'abondance normale, avec cinq jours d'avance.

Le mois suivant, le traitement qu'on a continué, identique, a épuisé son action, car les règles sont beaucoup moins abondantes, avec deux jours d'avance.

Le troisième mois, malgré onze injections d'extrait d'A. H., les règles, venues avec cinq jours d'avance, sont très peu abondantes.

OBSERVATION VI

Mme Di..., 31 ans. Régulée depuis sa formation à 15 ans, d'une façon régulière et très abondante, a vu, depuis un an, ses règles beaucoup diminuer, au point de ne plus durer qu'un jour. Des injections d'extrait d'ovaire au nombre de douze, n'ont pas modifié la situation.

On fait trois séries d'injections d'A. H. (6 à 12) : les règles augmentent progressivement ; après la troisième elles durent quatre jours, normales.

OBSERVATION VII

Mme Fra..., 37 ans. Vient consulter pour céphalée cellulitique. Autrefois bien réglée pendant trois ou quatre jours, a, depuis quelques mois des règles qui ne durent qu'une journée. Après douze injections d'A. H., les règles apparaissent deux jours avant la date prévue, et durent trois jours et sont à demi-normales. Un an après, les règles étaient encore normales. Les douleurs cellulitiques ont disparu.

Revue après seize mois, elle déclare que les règles sont un peu diminuées et douloureuses : on refait six injections d'extrait d'A. H., les douleurs disparurent lors des deux périodes suivantes des règles.

OBSERVATION VIII

Mlle G. Fré..., 14 ans. Règles survenues à 12 ans, mais irrégulières et ne survenant que tous les deux mois.

Après dix injections d'A. H., les règles surviennent toutes les cinq semaines, durant quatre jours.

État général très amélioré.

OBSERVATION IX

Mme Fuc..., 30 ans. Les règles diminuent depuis qu'elle est mariée, il y a quatre ans et sont devenues minimales. A reçu trois injections d'A. H. Le quatrième jour, les règles surviennent normales. Les mois suivants, sans nouvelles injections, les règles surviennent normales.

OBSERVATION X

Mme Ga..., 40 ans. Régée à 15 ans. A deux enfants (de 21 et 17 ans). A beaucoup engraisé depuis trois ans (a atteint 90 kilog.), en même temps, ses règles ont diminué pour ne durer qu'une demi-journée. Ne perdait d'ailleurs qu'un jour tous les vingt-six jours, lorsqu'elle était bien portante.

Utérus légèrement fibromateux. Le régime lui fait perdre douze kilog. en huit mois sans modifier les règles. Après six injections d'A. H., les règles surviennent très abondantes durant cinq jours. Les cinq périodes suivantes sont analogues, puis les règles diminuent d'abondance. On refait alors six injections d'A. H., les règles redeviennent normales et le restaient après six mois ; elles durent six jours tous les vingt-quatre jours. A eu seulement deux fois un petit écoulement anormal au demi-mois.

OBSERVATION XI

Mlle M..., 18 ans. Très nerveuse. Sujette à phobies. Bien développée. Régée à 11 ans, mais les règles ont disparu de 12 à 13 ans. Règles normales de 13 à 16 ans, plutôt abondantes. Depuis deux ans, a des règles en retard de 10 et 20 jours, très peu abondantes et traînant plusieurs jours ensuite. Après douze injections, les règles ont apparu avec sept jours de retard seulement, normales, ayant duré trois jours francs, sans trainer secondairement.

OBSERVATION XII

Mlle Li., 27 ans. Cellulite. Entéocolite. Obésité douloureuse. Taille 1 m. 52, poids 61 kilog.

A commencé à engraisser en 1929, a augmenté de 6 kil. en six mois et n'a pu les perdre malgré des régimes sévères et les règles ont diminué peu à peu pour cesser de février à juin 1931. Ecoulement infime en juin.

M. B. normal = + 6 p. 100.

En juillet 1931, on fait douze injections d'A. H. A partir du septième jour qui suit le début des règles précédentes. Lors de la période suivante, règles plus abondantes. Pendant les trois mois suivants, on donne la folliculine par voie buccale. Les règles deviennent régulières et presque normales.

Le poids n'a pas été modifié par ce traitement.

OBSERVATION XIII

Mme Mar..., 28 ans. Maladie de Basedow depuis 1929. Névrite rétro-bulbaire. Hecht positif traitée par du bismuth, de l'arsenic, de l'iode. Malgré ce traitement, les règles ne surviennent qu'un jour par mois, surtout depuis un an, avec une serviette à peine teintée. En novembre 1930, on fait quinze injections d'A. H., les règles surviennent pendant quatre jours, abondantes surtout pendant les deux premiers jours (3 à 4 serviettes par jour).

En décembre, après traitement hypophysaire, (douze injections d'A. H.), les règles durent trois jours, moins abondantes que le mois précédent. Après la troisième série d'A. H. (cinq injections), les règles surviennent très abondantes à leur date normale. La médication semble s'épuiser, car après la quatrième série (cinq injections d'A. H.), les règles ne surviennent qu'un jour très peu abondantes. Les deux mois suivants pas de traitement hypophysaire : les règles n'apparaissent pas. On fait alors quinze injections d'hormoflaveine, puis des

injections d'A. H. A la cinquième, les règles surviennent abondantes le premier jour, un peu moins le second, mais nettement améliorées par rapport aux périodes antérieures du traitement.

Revue en octobre 1931, elle reste bien réglée, plutôt en avance et pendant quatre jours, sans autre traitement.

OBSERVATION XIV

Mlle Pa..., 24 ans. Régulée à 15 ans, règles très peu abondantes et très irrégulières qui cessent à 20 ans. De 20 à 24 ans, traitement opothérapique ovarien thyroïdien hypophysaire par cachets, avec injections de folliculine sans résultat. En novembre 1930, on fait des injections d'A. H.; après la deuxième, apparition des règles peu abondantes durant trois jours. Les règles n'apparaissant pas en décembre, du 5 au 10 janvier 1931, on fait six injections d'A. H. Les règles surviennent peu abondantes pendant deux jours. En février 1931, douze injections d'A. H. sans résultat. En mars, dix injections d'A. H. suivies d'ingestion de trois pillules d'ocréïne par jour pendant huit jours. Les règles apparaissent normales, plus abondantes que les mois précédents. Durant l'année 1931, à deux reprises, on refait quelques injections d'A. H. pour réactiver la fonction ovarienne, avec les meilleurs résultats. Revue en septembre 1932, elle est normalement réglée sans traitement opothérapique. Elle a un peu maigri et se trouve plus vive, plus alerte, d'aspect beaucoup plus éveillé. Elle est transformée au point de vue physique et moral.

OBSERVATION XV

Mme Rig..., 23 ans. Epilepsie. Règles en général très peu abondantes pendant un jour et demi.

Après huit injections d'A. H., les règles deviennent nettement plus abondantes et durent quatre jours, avec un arrêt le troisième jour. Les deux mois suivants, sans A. H., les règles ne durèrent qu'un jour et demi.

OBSERVATION XVI

Mme Rob..., 29 ans. Règles très irrégulières, peu abondantes, ne durant qu'une journée, très douloureuses. S'est mariée en 1928, le mariage n'a pas amené de modifications à l'état des règles.

Traitée depuis dix mois par la folliculine en injections, les règles sont devenues régulières et un peu moins douloureuses.

Après dix injections d'A. H., les règles sont survenues cette fois sans douleurs, mais de quantité égale aux précédentes.

OBSERVATION XVII

Mlle Rol..., 22 ans. Basedowienne. Goître. Tachycardie (pouls : 168), tremblements, exophtalmie légère, amaigrissement de 9 kilog.

M. B. = + 40 p. 100.

Bien réglée jusqu'à 20 ans. Depuis lors, les règles, restées régulières, ont beaucoup diminué de quantité et ne durent plus qu'un à deux jours.

Après huit injections d'extrait hypophysaire en février 1931, les règles apparaissent un peu plus abondantes. Après une deuxième série en mars, les règles augmentent encore, et en avril, après une troisième série, les règles ont duré trois jours, ont été d'abondance normale et le restaient après six mois.

Durant ces trois mois, on a fait un traitement électrique et radiothérapique léger. Le M. B., en avril est de + 28,9 p. 100 et le pouls est tombé à 114.

OBSERVATION XVIII

Mme Sim., 45 ans. Asthmatique. Règles très peu abondantes et irrégulières depuis trois mois, alors qu'elles étaient normales auparavant. Actuellement, elle a des règles tous les quinze ou trente jours non douloureuses, mais minimales pendant deux jours.

Six injections d'A. H. en janvier sont faites durant la période précataméniale : le septième jour, les règles reviennent abondantes pendant cinq jours. Le mois suivant, les règles ne survenant pas, on recommence les injections d'A. H. le septième jour du retard présumé. A la cinquième injection, les règles surviennent très abondantes.

OBSERVATION XIX

Mme X..., 40 ans. Rhumatisme chronique léger.

Elle est restée trois mois sans règles en 1929 et en 1931. Elle vient d'avoir des règles très peu abondantes durant quatre jours et qui traînent. Après huit injections, les règles surviennent à la date normale, mais pas plus abondantes. La seule différence est qu'elles sont arrêtées franchement, sans traîner.

OBSERVATION XX

Mme X..., 45 ans. A peine réglée depuis trois mois. Les règles étaient normales auparavant et duraient cinq jours. Les dernières règles minimales ont apparu le 20

décembre 1930. La malade reçoit six injections (les 16, 17, 18, 19, 20 et 21 janvier). Le 22, les règles apparaissent et durent cinq jours, abondantes.

OBSERVATION XXI

Mme Hab..., 38 ans. Céphalées. Nervosisme. Dyspepsie. Rhumatisme léger.

Depuis 18 ans, la malade a des règles peu abondantes pendant deux jours. Elle reçoit six injections d'A. H., la septième correspondant à la date d'apparition probable des règles ; elles surviennent normalement, plus abondantes et le sont restées plusieurs périodes, puis ont diminué peu à peu.

OBSERVATION XXII

Mme Mac..., 36 ans. Colite chronique et migraines.

La malade, bien réglée jusqu'à ces derniers mois, voit ses règles survenir avec quelques jours de retard et devenir de moins en moins abondantes ; les dernières ont duré vingt-quatre heures.

Après les injections d'A. H., les règles surviennent avec cinq jours d'avance, et ont duré trois jours.

OBSERVATION XXIII

Mme Marg. H..., 28 ans. Réglée à 11ans. Mariée à 22 ans. Pas d'enfant.

Opérée en 1929 pour kyste ovarien gauche.

Résection de cet ovaire. Conservation de l'utérus et de l'ovaire droit intact. Réapparition des règles huit jours après l'opération. Mais à partir de cette date, aménorrhée

totale avec troubles notables (sueurs nocturnes et diurnes, vapeurs, nausées, inappétence, insomnie très accentuée). Effet nul de la poudre d'ovaire. En mai 1930, une série de six injections de folliculine amènent une disparition des sueurs et un léger écoulement rosé. En juin et juillet 1930, on fait des séries de douze injections ; les règles apparaissent normales et durent cinq jours, les troubles disparaissent.

En août, le traitement est suspendu, les règles n'apparaissent pas ni en août, ni en septembre, malgré six injections de folliculine.

L'opothérapie surrénale et thyroïdienne, les injections d'extrait lipodique d'ovaire ne donnent aucun résultat. Les malaises et céphalées redeviennent fréquents et accentués jusqu'en mars 1931. A ce moment, on reprend durant deux mois des injections de folliculine au rythme de une tous les deux jours, durant les douze jours précédents la date présumée des règles (six injections par série), sans résultat.

En mai 1931, même traitement sans résultat. On ne note aucune amélioration des malaises généraux qui disparaissaient autrefois dès les premières piqûres d'Hormovarine, les troubles subsistent quoique plus atténués que les premiers mois.

Le 28 juillet 1931, on fait une piqûre d'extrait A. H. tous les jours pendant six jours et on met dans le vagin un ovule d'Hormovarine, on note des douleurs de tête assez violentes dans la région occipitale, douleurs se produisant douze heures après l'injection, accentuation notable des sueurs qui étaient presque disparues, à la fin de la série, légers picottements dans l'ovaire droit.

Le 10 septembre, on fait une récolte d'urine qui ne montre pas la présence de folliculiné et on recommence le traitement précédent, une ampoule d'extrait A. H. et un ovule de folliculine pendant six jours. Le traitement

ne donne aucune douleur de tête comme la première fois, on note toutefois une recrudescence des sueurs nocturnes et diurnes, quelques picotements légers dans l'ovaire droit, pendant plusieurs minutes.

Le 19 septembre, soit trois jours après la fin des injections d'extrait A. H., on prélève à nouveau de l'urine, on ne constate pas d'accroissement du taux de la folliculine.

Du 12 au 18 octobre, on fit, à nouveau, une série de 6 injections d'extrait A. H. (troisième série) sans folliculine. Après cette série de piqûres, tous les malaises : petites sueurs, bouffées de chaleur, etc., étaient disparus et la malade se trouvait dans un état aussi bon qu'avant son opération, c'est-à-dire voici deux ans. Aucune douleur suspecte ne faisait supposer l'apparition des règles, sauf un léger picotement dans l'ovaire subsistant, le droit. Le 29 au matin, un écoulement rosé apparut, qui s'accrut progressivement dans la journée pour devenir très abondant le lendemain et le surlendemain, écoulement qui dura cinq jours et se termina le sixième jour. Aucune douleur, aucun trouble quel qu'il soit. Les règles réapparurent absolument, dit la malade, comme autrefois.

OBSERVATION XXV

Mlle F..., 23 ans. Régulée à 16 ans, mais irrégulièrement, les règles apparaissent parfois durant deux ou trois périodes successives et disparaissent ensuite quatre à six mois. Lorsqu'elles surviennent, les règles, bien qu'un peu pâles, sont normales, mais douloureuses au point de forcer la patiente à se courber. Reçoit trois séries d'injections d'A. H. durant trois mois de suite, faites dès le dixième jour après les règles précédentes, associées à un traitement par des ovules contenant de la follicu-

line. Progressivement, les règles redeviennent normales, le sang est plus rouge et les douleurs disparaissent. Au lieu d'apparaître irrégulièrement, les règles surviennent tous les 28 jours. Lors des deux premières séries d'A. H., les règles étaient apparues après trente-six jours. Il y a donc eu amélioration au point de vue durée et régularité du cycle, douleurs et qualité des règles.

OBSERVATION XXVI

Mme L..., 37 ans. A toujours eu des règles peu abondantes. A des bouffées de chaleurs, des vertiges, des étourdissements.

Après huit injections d'extrait d'A. H., les règles sont venues à la date normale, plus abondantes, avec un sang plus rouge. Elle n'a plus de malaises. Cette malade avait eu des coliques hépatiques au moment des règles, lors des deux périodes précédentes : elle n'a pas eu de crise cette fois.

OBSERVATION XXVII

Mme Lo..., 38 ans. Basedow. Pouls 130. Corps thyroïde induré et hypertrophié. Tremblement léger. Très améliorée par l'électrothérapie. Réglée à dates fixes, mais règles peu abondantes.

A subi un traitement par ovaire et ocréine qui a déterminé une petite amélioration n'ayant duré qu'un mois.

Les injections de folliculine ont avancé les règles de huit jours, mais elles ont duré plus longtemps (huit jours), bien que peu abondantes. Une série d'A. H. n'a pas eu d'influence sur la date des règles, mais les ont rendu plus abondantes surtout le premier jour et elles ont duré six jours. Le mois suivant, l'action semble s'être épuisée.

OBSERVATION XXVIII

Mme Hal..., 20 ans. Régée à 16 ans, les règles durent un à trois jours, peu abondantes et très irrégulières. Elle a remarqué à plusieurs reprises qu'un séjour même peu prolongé au bord de la mer les fait apparaître. Acrocyanose.

Vient nous consulter parce que les règles n'ont pas paru depuis cinq mois .

Une série d'injections d'hormone lutéinique ne produisent aucun effet non plus que douze injections d'extrait A. H. Par contre, en associant l'extrait A. H. à un traitement iodé (3¹ gouttes de teinture d'iode pro die) et thyroïdien (0 gr. 02 par jour) les règles apparaissent lors de la douzième injection d'A. H. et sont normales pendant deux jours et demi en avril.

En mai, on ne fait pas de traitement : les règles n'apparaissent pas.

En juin, on reprend le traitement par l'extrait A. H. et corps thyroïde : les règles surviennent normales.

OBSERVATION XXIX

Mme Le..., 40 ans. Entérocologie chronique.

En général mal réglée. Il y a deux ans, est restée trois mois sans règles. A 12 ans est restée un an sans règles. Vient d'avoir des règles peu abondantes durant quatre jours qui traînent depuis une douzaine de jours.

Après dix injections d'A. H., règles normales, ne traînant pas, mais peu abondantes. Par suite d'une erreur d'interprétation de l'ordonnance, elle fit chaque jour pendant neuf mois, six à huit injections d'A. H. Les règles restèrent normales et assez abondantes pendant cette période, puis disparurent. Le deuxième mois d'aménorrhée, six injections d'extrait A. H. ne firent pas réapparaître les règles. L'action s'est donc épuisée.

OBSERVATION XXX

Mlle Fal..., 18 ans. Dyspepsie avec tachyphagie.

Règles généralement avec des retards de cinq à six jours, peu abondantes ; les dernières règles sont survenues avec un retard de vingt jours. Une série d'injections A. H. fait survenir les règles après la sixième, à leur date normale. Règles normales en mai et juin 1931.

OBSERVATION XXXI

Mme Gan..., 34 ans. Basedow. Goître. Tremblement. Tachycardie (pouls 108) M. B. = + 40 p. 100.

Aménorrhée presque complète. Bouffées de chaleur, palpitations.

En janvier 1932, a fait une série de six injections d'extract d'A. H. ; les règles reviennent normalement pendant cinq mois.

A partir de décembre, on a fait en même temps un traitement iodé continu.

En juin 1932, les règles apparaissent avec quatre jours de retard, un peu moins abondantes, plus pâles. Il semble donc que l'extract A. H. ait eu une action, indépendamment de celle due à l'iode.

Le syndrome basedowien, d'abord amélioré (en février, le pouls était à 96) persiste très accentué surtout au point de vue de la tachycardie (pouls à 132 en juin).

OBSERVATION XXXII

Mme Ves..., 31 ans. Gros corps thyroïde. Tremblement. Régler normalement jusqu'à son accouchement survenu il y a deux ans. A partir de cette date, règles très diminuées, pendant trois jours (saleté à peine une serviette

par jour). Après onze injections d'extrait A. H., les règles durent cinq jours, abondantes (salit deux serviettes par jour). On fait le traitement deux fois de suite avec même bon effet, puis on cesse : le résultat favorable ne persiste pas.

OBSERVATION XXXIII

Mme Ch..., 28 ans. Vient consulter pour de l'œdème des deux jambes avec acro-asphyxie et cellulite légère.

Règles irrégulières peu abondantes (durant deux jours). Elle déclare que les jambes sont plus violacées durant les jours précédant les règles.

On fait deux séries d'injections d'extrait A. H. du 20 au 27 janvier et du 8 au 14 février, entre deux périodes de règles. Celles-ci apparaissent à la date normale beaucoup plus abondantes et durent quatre jours. Les troubles fonctionnels aux jambes ont disparu. En février, sans traitement hypophysaire, ces troubles reprennent mais les règles de mai restent normales.

OBSERVATION XXXIV

Mme Dum... Lucie, 28 ans. Vient consulter pour syndrome de Raynaud (les membres supérieurs avec petites ulcérations des doigts et début de sclérodactylie).

Réglée à 16 ans, elle a toujours eu des règles irrégulières en retard de cinq à dix jours mais d'abondance normale.

En mai, les règles apparurent avec un retard de treize jours, en juin, après douze injections d'extrait A. H., les règles apparaissent le vingt-huitième jour.

OBSERVATION XXXV

Mlle Gi..., 50 ans. Entérocolique chronique. Hypertension actuelle depuis l'âge de 30 ans. Bouffées de chaleur. Sueurs, vertiges depuis deux mois. Tension artérielle 20-11 au Vaquez, variant d'ailleurs suivant le jour, de 15 à 20 pour la première semaine. N'est plus réglée depuis deux mois alors qu'elle avait des règles normales auparavant.

On pratique cinq injections A. H. (une tous les deux jours). Après la cinquième, les règles reviennent normales et les troubles fonctionnels disparaissent.

Une nouvelle série (quatre injections, une chaque deux jours) est faite en février. Les règles sont restées normales depuis lors (dernières nouvelles en juillet 1932) et les malaises ont totalement disparu.

L'hypertension persiste (20-10 au Vaquez).

OBSERVATION XXXVI

Mlle L. Mai..., 18 ans.

Peu réglée avec retard de huit à quinze jours. Un peu après sa formation est restée un an sans règles.

A eu deux séries d'injections A. H. en décembre et janvier.

Réglée en décembre 1930 avec retard de sept jours et plus abondamment, mais en janvier les règles sont en retard de huit jours et très peu abondantes. Bien réglée en mars, avril et mai.

Nous avons classé ce cas parmi ceux dont la réponse à l'A. H. a été négative. Peut-être y a-t-il eu cependant réponse retardée, car les trois mois qui suivirent les séries d'injections A. H., les règles survinrent sans retard et normalement.

OBSERVATION XXXVII

Mme Cu..., 42 ans. Myxœdème léger avec insuffisance ovarienne.

Les règles autrefois régulières toutes les trois semaines ont diminué d'abondance.

On fait des injections d'A. H. de suite après les règles, d'abord à la dose de deux ampoules par jour pendant cinq jours, puis d'une ampoule pendant douze jours. Malgré ce traitement, les règles n'apparaissent pas et ne viennent qu'un mois et demi après la cessation des injections et pas plus abondantes que de coutume.

Durant ce mois, son médecin avait fait en outre de l'opothérapie thyroïdienne (une injection d'extrait thyroïdien tous les deux jours).

Le mois suivant, on fait douze injections d'extrait de corps jaune. Les règles surviennent très abondantes pendant cinq jours.

OBSERVATION XXXVIII

Mme Diw..., 26 ans. Obésité et vertiges. Salpingo-ovarite gauche.

Règles de moins en moins abondantes depuis dix-huit mois.

Douze injections d'extrait font apparaître des règles qui durent 48 heures, assez abondantes, mais s'accompagnant de douleurs pelviennes avec vomissements et congestion de la trompe gauche.

OBSERVATION XXXIX

Lab. Cellulite chez une hérédosyphilitique.

Troubles ovariens. Insuffisance des règles. L'agomen-

sine fait avancer les règles de deux jours sans les augmenter. Une série d'injections A. H. fait venir les règles à la date exacte sans effet sur la quantité de sang.

OBSERVATION XL

Mme Po..., 29 ans. Bien réglée jusqu'à 26 ans, elle présente depuis quatre ans des règles moins abondantes au point de ne plus donner qu'un jour et demi, elles ont disparu totalement depuis deux ans. Cependant, elle eut un enfant pendant cette période sans règles, et après l'accouchement il n'y eut pas de retour de couches. Un second enfant naquit l'année suivante, sans que les règles revinssent.

Ces trois dernières années, son poids a passé de 56 à 71 kilos. Elle se plaint de vertiges et de bouffées de chaleur.

Après huit injections d'A. H., les règles reviennent régulièrement et durent trois jours. Le bon état persistait après six mois.

OBSERVATION XLI

Mme Man..., 39 ans. Réglée à 15 ans très régulièrement avec quelques douleurs. A 37 ans, accouchement normal ; allaitement 19 mois ; pas de retour de couches, aménorrhée complète. Le caractère qui était très enjoué avant le mariage est devenu irritable, mélancolie, apathie, idées noires, fatigue, asthénie très marquée, les membres lui font l'impression de la gêner dans ses mouvements ; accroissement de poids.

Mai 1932 : six piqûres d'antélobine.

Juin 1932 : six piqûres d'antélobine.

Les règles apparaissent en juillet, trente-deux mois après la naissance de l'enfant, ne durent que trois jours.

25 août, règles normales ; pas de règles en septembre malgré des signes prémonitoires.

Durant les mois de juillet et août, l'amélioration de l'état psychique est très marquée pour la malade et surtout pour l'entourage ; elle peut faire les travaux de ménage sans dégoût et sans fatigue.

A noter qu'avant la grossesse, elle souffrait de migraines pendant la période intermenstruelle ; ces migraines ont disparu pendant le sevrage et ont réapparu depuis l'apparition des règles.

OBSERVATION XLII

Mlle Ma..., 25 ans. Bien développée. Normale d'aspect, mais d'utérus un peu petit. Régulée pour la première fois à 17 ans. Règles depuis lors très irrégulières, tous les deux à trois mois, peu abondantes durant deux à trois jours. N'a eu que deux jours de règles en 1928, rien en 1929 et 1930.

A subi sans succès douze injections d'extrait hypophysaire antérieur en décembre 1930, sans malaise aucun. En janvier 1931, subit douze injections d'extrait A. H. à la dose de 4 cc., en mars 1931, douze injections d'extrait A. H. associées à des injections journalières d'hormovarine. Aucun résultat.

OBSERVATION XLIII

Mme Pa..., 54 ans. Ménopause. Troubles dyspeptiques avec anachlorhydrie. N'est plus réglée depuis six mois. Bouffées de chaleur et sueurs. Deux séries de vingt puis de douze injections d'extrait n'amènent aucune modification de cet état. Pas de règles.

OBSERVATION XLIV

X..., 30 ans. Asphyxie locale des extrémités, surtout des doigts.

Réglée en général normalement durant huit jours, sauf durant les dernières périodes où l'écoulement a été presque nul.

Dix injections d'A. H. ne font apparaître que des règles survenues à leur date normale mais d'abondance minime.

OBSERVATION XLV

Mme Al..., 42 ans. Règles devenues irrégulières en 1931-32. Tendance à l'obésité. Cellulite.

Après une deuxième série de dix injections d'extrait A. H., les règles apparaissent mais peu abondantes et cessèrent ensuite pendant trois mois. Il est difficile de conclure dans ce cas à une action de l'hormone hypophysaire.

Les extraits placentaires n'ont pas non plus donné de résultats durables.; les règles restent très irrégulières.

Lors d'une deuxième série d'injections, des poussées fébriles se produisent à 38°5 et 39° et obligent à cesser la médication.

OBSERVATION XLVI

Mme Ga..., 43 ans. Adénome kystique thyroïdien bénin. Métabolisme basal normal.

Les règles surviennent avec un retard de dix-huit à vingt-et-un jours environ, et ont beaucoup diminué depuis trois mois.

Après trois injections d'extrait A. H., les règles surviennent en avance de six jours mais pas plus abondantes.

Ces injections ont été douloureuses et ont produit des hématomes locaux, de sorte que la malade refuse de continuer le traitement.

Dans ce cas, il y eut amélioration de la menstruation, mais les injections étaient mal supportées ; la malade nous déclara qu'elle supportait mal toute espèce d'injection.

OBSERVATION XLVII

Mme Gil..., 39 ans. Hérédo-spécificité avec choroïdite ; céphalées. Réglée très régulièrement durant 24 heures, depuis deux ans environ — à la suite d'un accident d'auto qui l'a fortement commotionnée. — L'hormone A. H. (deux séries) n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION XLVIII

Mme Al..., 38 ans. Cellulitique. Réglée très irrégulièrement depuis quatre ans. Règles absentes depuis trois mois. Après deux injections d'A. H. et sept injections d'extrait placentaire, les règles sont survenues durant deux jours, peu abondantes. Les injections d'extrait A. H. ont été très douloureuses et ont provoqué une réaction fébrile à 38°5.

OBSERVATION XLIX

Mme Alex..., 33 ans. Règles irrégulières depuis l'âge de 12 ans. Mariée à 23 ans. Voit deux à trois fois par an. Passe même l'année sans voir. Les règles durent une semaine, trois serviettes par jour. Souffre constamment dans les lombes. TV sensibilité dans les culs de sac latéraux.

Signes de la série hypophysaire, mains petites courtes, en battoir, nez large, face élargie.

Examen visuel normal.

Quatorze injections ; pas de résultats sur les réglés.

OBSERVATION L

Mlle Tr..., 13 ans. Mai 1933. Obésité 52 kilos. Taille 1 m. 44. Constipation. A été réglée une fois peu abondamment. Tr. six injections — repos six jours — six injections.

Juillet 1933. Nouvelle série, alors P = 49 kilos. Suit un régime alimentaire. Douze injections plus folliculine buccale, réglée en septembre.

Octobre 1933. On essaie folliculine plus hormoflavéine.

Décembre 1933. Pas de résultats satisfaisants.

OBSERVATION LI

Mlle Wach..., 30 ans. Aménorrhée plus salpingite. TR par injections, plus hormovarine. Sans résultats.

OBSERVATION LII

Mlle Sava..., 39 ans. Avril 1933. Absence depuis sept ans, augmentation de 65 à 82 kilos, frilosité, adiposité, tendance au sommeil, absence de poils presque totale, sourcils, aisselles, pubis, totale ailleurs, varices, nez écrasé.

Juillet, six injections, puis encore six injections. Le jour de la deuxième piqûre de cette deuxième série, les règles sont revenues alors que depuis sept ans elles étaient absentes.

OBSERVATION LIII

Mme Dur..., 25 ans. Régée à douze ans très irrégulièrement ; peu abondamment, mariée, un enfant mort. Douleurs au moment des règles. Céphalées avec crises nerveuses commençant par syncopes suivies pendant douze jours de délire. Cellulite.

TR par folliculine, inozyl, sans résultats.

Injectons et pilules de LA, les règles apparaissent.

OBSERVATION LIV

Mme Lv..., 29 ans. Très nerveuses, règles très peu abondantes, ne se garnit pas. Traitement ovarine Byla. traitement pluriglandulaire. A eu un curetage pour avortement de trois mois. Injectons et pilules sans résultats.

OBSERVATION LV

Mme Pyz..., 23 ans. Goître avec crises nerveuses, tremblement, pouls 65. MB 8/100. Règles irrégulières, disparaissent un ou deux mois, douloureuses, peu abondantes.

Pilules LA, trois tubes. Règles revenues très douloureuses pendant trois jours.

OBSERVATION LVI

Mme Cur..., 44 ans. Obésité, myxœdème avec insuffisance ovarienne à l'interféromètre.

Tr. par LA par deux ampoules, quatre séries. Peu améliorée.

Quatre mois après, avant les règles, douze injections plus injections d'hormoflavéine, règles très abondantes pendant cinq jours.

OBSERVATION LVII

Mme Ant..., 31 ans. Asthénie, salpingite, règles douloureuses, règles irrégulières, six injections, règles non douloureuses.

OBSERVATION LVIII

Mme Basti..., infirmière, 35 ans. A été opérée en 1927 pour salpingite. Ovariectomie gauche. /

Mars 1933, depuis trois ans absence de règles. Une série uphyzol ocréine sans résultats.

Mai 1933, quatorze injections LA. Dernières règles le 3 mai. On fait douze injections puis six folliculines.

Juin 1933, règles trois jours normales.

OBSERVATION LIX

Mlle Bil..., 18 ans. Troubles digestifs, règles peu abondantes, dix-huit injections, règles plus abondantes.

OBSERVATION LX

Mme Chasse..., 28 ans. 1932. Règles irrégulières, douleurs dans les mollets. Deux séries, augmentation d'abondance, quatre jours au lieu de deux. Grosse amélioration.

Ensuite plus de LA, les troubles reviennent mais les règles sont toujours abondantes.

OBSERVATION LXI

Mlle Chic..., 26 ans. Obésité, plus insuffisance ovarienne à l'examen interférométrique. Traitement thyroïdien, plus cinq injections, puis douze injections, sans résultats.

OBSERVATION LXII

Mme Hal..., 20 ans. 1932. Régulée depuis l'âge de 16 ans très irrégulièrement, malgré les extraits ovariens, absence depuis trois mois.

Hormo flavéine plus LA. Pas de résultats.

OBSERVATION LXIII

Mlle Ch... P., 19 ans.

Avril 1933, règles irrégulières, hyperabondantes poisseuses, acrocyanose, alopecie, entéro-colite chronique, manie aiguë. Une série dix injections tous les deux jours avant les règles ; le mois suivant, règles moins abondantes, moins poisseuses très nettement.

Mai 1933, les crises maniaques augmentent.

Juillet 1933, les crises continuent d'augmenter, on parle d'internement, remise aux cachets pluriglandulaires sans effets, règles redevenues abondantes et poisseuses. Donc T par L.A. diminue le flux menstruel et le rend normal mais sans effet sur l'état général ; traitement plus actif que celui par cachets pluriglandulaires.

Novembre 1933, a vu autre médecin, suppression du T, règles redeviennent irrégulières, très poisseuses.

Décembre 1933, revient demander le T par L.A., crises nerveuses continuent.

OBSERVATION LXIV

Mme Rv..., 53 ans.

Avril 1933. Symptômes de ménopause, règles irrégulières, sautent de un ou deux mois, troubles sympathique vaso-moteur marqués, nervosisme, gastralgie.

Une série douze injections tous les deux jours avec gènesérine après la date présumée des règles, amélioration nette le mois suivant sur les règles et les troubles qui continue en juillet 1933.

A cette date, règles redevenues irrégulières mais état général continue d'être amélioré.

OBSERVATION LXV

1931. Religieuse, 30 ans, n'avait jamais été réglée malgré folliculine. Une seule série dix LA amène menstruation qui continue ensuite. Depuis, pendant six mois, LA plus folliculine, puis aucun traitement. Vérifié en 1933.

OBSERVATION LXVI

Mme Ch..., 43 ans.

Avril 1933. Péritonite tub. forme chronique, vérifiée après intervention sur erreur de D plus entérite tub.

Souffre énormément dans le bas ventre au moment des règles très peu abondantes : 1/2 journée.

Une série de dix injections après règles. Le mois suivant, règles durent trois jours, suppression de la douleur.

Juillet 1933. Les troubles reprennent comme avant le T car on a supprimé LA.

Août 1933. Reprise du T, même résultat très net, règles trois jours, suppression de la douleur.

OBSERVATION LXVII

Fillette 15 ans et demi.

Mai 1933. Réglée depuis un an et demi tous les deux mois régulièrement, perd beaucoup, hypertrophie du CT. MB normal. Roulement pré-systolique, dyspnée

d'effort. T. par pilules de LA a fait apparaître les règles deux mois de suite. Série de LA. Dix injections six jours avant la date présumée des règles et six jours après.

Juillet 1933. Les règles sont revenues tous les mois jusqu'à présent grâce au même traitement.

OBSERVATION LXVIII

Novembre 1933. Jeune fille, 18 ans, réglée deux fois par mois, perd beaucoup, acrocyanose, intelligence lente.

T par cinq injections avant les règles plus CJ et cinq après ; a vu une fois dans le mois.

Décembre 1933. A encore eu ses règles au bout de quinze jours mais moins abondantes.

Janvier 1934. N'a eu ses règles très peu au bout de quinze jours, ne s'est pas garnie.

OBSERVATION LXIX

1931. Religieuse, 24 ans, règles irrégulières, peu abondantes, douloureuses. Pilules LA plus folliculine, bons résultats, en deux mois nette amélioration.

2° CHEZ L'HOMME

Vieillards

OBSERVATION I

Le commandant P..., clinique de Notre-Dame de Bon Secours, 80 ans, sénile, insuffisance mitrale et hyposystolie. Deux séries dix injections, aucun résultat appréciable, mort six mois après de broncho-pneumonie.

OBSERVATION II

M. F..., 79 ans, hospice N. D. B. S.

Cinq injections. Sans raisons apparentes fait 40° de fièvre, coma B. P. mort. Opposition à l'autopsie. Nous ne pensons pas qu'il s'agisse là d'une réaction due à l'anté-hypophyse.

OBSERVATION III

M. D..., 83 ans. N. D. B. S.

Une série injections tous les deux jours sans résultats.

Une deuxième double dose plus orchitine, regain de forces, augmentation des urines et d'activité physique et cérébrale nette. Pas de modification d'ordre génital.

OBSERVATION IV

M. G..., 80 ans. N. D. B. S.

Une série dix injections, une autre double dose sans résultats apparents.

OBSERVATION V

M. B..., 76 ans.

Après ramollissement cérébral, paralysie, hémiplegie droite plus aphasié. Deux séries dix LA en deux mois.

Juin 1933. Pas de résultats.

OBSERVATION VI

M. Gh..., 79 ans.

Vieillard encore ingambe, bien portant, actif, accepte une série de LA technique habituelle, dit ressentir un bien-être d'ordre général, pas d'activité génitale.

Adultes

OBSERVATION VII

M. J. N..., 26 ans.

Mai 1933. Hypogénital depuis un an, calvitie. Une série dix injections associées à l'acide nucléinique, résultat nuls.

Juin 1933. Nouvelle expérience, doses doubles, même résultat.

OBSERVATION VIII

M. E... P., 31 ans.

Mai 1933. Hypogénital depuis trois ans, érections nocturnes, frigidity au moment du coït, même traitement.

Juin 1933. Sans résultats.

Décembre 1933. Amélioration.

OBSERVATION IX

M. H..., infirmier à l'hôpital Tenon, 28 ans.

Avril 1933. Nervosisme très accentué, tremblement, troubles vaso-moteurs marqués de sensation de picotements sur la moitié gauche du corps, hyperémotivité, cyanose des extrémités, dyspnée d'effort, palpitations hypogénital. A reçu tous les calmants possibles.

Une série interrompue à cause d'un furoncle avant-bras droit, les injections étaient faites à la cuisse.

Reprise du traitement. Après une série complète, peu de changement.

Enfants

OBSERVATION X

Pierre P..., 15 ans, apprenti jardinier.

Septembre 1933. Opéré en 1931 d'ectopie unilatérale. Retard de développement sexuel ; testicule droit atrophié, un haricot ; le gauche presque normal. Amené par erreur au chirurgien de N. D. B. S. pour être réopéré. Pas d'érection, absence de poils pubiens, formes rebondies, seins assez développés, voix infantile, intellect très diminué, troubles du caractère très nets, instabilité d'humeur. Quatre séries injections LA par mois. Pas de résultats appréciables.

Novembre 1933. Série LA plus orchitine, amélioration générale au point de vue caractère, application à son travail. Localement testicule droit sans changement. Testicule gauche complètement normal.

Janvier 1934. Même état local, apparition de poils pubiens, continuation de l'amélioration ; apparition d'érections.

OBSERVATION XI

L'enfant J. M..., 14 ans et demi.

Mai 1933. Opéré à N. D. B. S. d'ectopie testiculaire, testicule gauche atrophié, signes d'infantilisme, organes génitaux, formes, voix, traitement six injections par mois.

Juillet 1933. Peu de changement. LA plus orchitine.

Novembre 1933. Amélioration nette, la voix mue, quelques poils pubiens, pas encore de modifications de l'appareil génital.

OBSERVATION XII

L'enfant D..., 15 ans.

Novembre 1933. Testicule droit ectopique juste au-dessus de l'anneau inguinal, signe d'infantilisme complet, formes, organes génitaux, voix, caractère. Nous conseillons l'intervention et commençons dès maintenant le T.

Janvier 1934. L'intervention n'a pas encore été pratiquée. Aucun changement.

TROISIÈME PARTIE

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS OBTENUS DANS CES OBSERVATIONS

CHAPITRE PREMIER

RÉSUMÉ DE CES RÉSULTATS

Nous pouvons résumer ces cas schématiquement de la façon suivante :

1° chez la femme, sur 64 cas :

10 cas défavorables ;

17 cas partiellement favorables ;

37 cas favorables ;

plus 7 cas favorables après essais d'autres traitements, donc 44 cas favorables sur 64, soit la proportion des deux tiers environ.

L'efficacité du traitement des insuffisances ovariennes se fait sentir

tantôt sur l'abondance du flux menstruel, comme dans les observations 1, 10, 18, surtout dans les observations 3 et 28 où l'absence de règles était totale.

tantôt sur la date d'apparition des règles qu'elle régularise comme dans les observations 8, 25, 30, 67, 68 ; dans ces deux dernières, les époques apparaissaient deux fois par mois avant le traitement, celui-ci en fait disparaître une fois sur deux, il est vrai qu'il s'agissait peut-être de l'hémorragie intermenstruelle

de Brandwein ; dans les autres, il s'agissait d'irrégularités vraies et complètes.

tantôt sur les douleurs pelviennes et lombaires qui accompagnent les menstrues, observations 7, 16, 25, 66 ; nous signalons particulièrement cette douleur qui prenait la malade la veille des règles depuis un an et qui a disparu après les injections de lobe antérieur, observation 1.

tantôt sur les troubles divers : troubles circulatoires marqués (observations 2, 32), troubles intellectuels (observations 14, 41), ou troubles sympathiques (observations 24).

Enfin, dans une observation (observation 63) le traitement antéhypophysaire a modifié la nature de l'écoulement sanguin devenu moins poisseux et moins fétide.

Ces effets de la médication ont été tantôt immédiats (observations 1, 18, 20, 21, 30), dans d'autres, au contraire (3, 6, 36), ils ont été tardifs.

Ces résultats différents s'expliquent probablement non seulement par une question de dose ou de coefficient personnel du malade, mais aussi par la date du traitement ; on comprend en effet que les réactions varient suivant que l'extrait est apporté à l'organisme à la période de folliculisation ou bien à la période de lutéinisation.

Dans la plupart de ces observations, l'opothérapie antéhypophysaire paraît avoir un pouvoir stimulant, elle s'oppose ainsi comme nous l'avons dit plus

haut, à l'opothérapie folliculinique, opothérapie substitutive.

Les effets favorables du traitement antéhypophysaire sont durables même si on ne le continue pas, au moins pendant plusieurs mois. Cependant son action s'épuise à la longue, comme nous l'avons observé dans les observations 5, 13, 29. Il faut recommencer le traitement, reproduire des excitations discontinues analogues à celles qui doivent être exercées par le lobe antérieur en physiologie. Il est même arrivé que ce traitement répété reste sans effet, il faut alors augmenter les doses et leur adjoindre d'autres hormones.

En quelques rares observations seulement (35, 9 et surtout 65) une seule série a suffi pour déclencher en quelque sorte le fonctionnement ovarien qui a continué par la suite sans nouvelles injections et a été vérifié de nombreux mois après.

L'action du lobe antérieur s'oppose encore à celle de la folliculine en ce qu'elle ne fait pas pour ainsi dire avancer les règles, hormis l'observation 5 nous n'avons jamais observé d'avance supérieure à deux jours.

Enfin, si la statistique basée sur nos observations montre un pourcentage satisfaisant de bons résultats, il n'en faut pour cela oublier les échecs du traitement : 10 observations défavorables et 17 partiellement favorables seulement sur 64. Ces échecs ont été observés surtout chez les sujets âgés ou atteints de lésions génitales, nous concluerons donc que les organismes jeunes réagissent mieux à l'hypophyse.

Nous pouvons rapprocher cette influence de l'âge

sur nos résultats de celle qu'ont observée Paul Stern et Helen Patton de Chicago, traitant l'hyperthyroïdie par les extraits antéhypophysaires tirés des urines de grossesse, et par la folliculine. Ces auteurs n'obtinrent aucune amélioration chez les femmes ménopausées, au contraire eurent des résultats surprenants sur les jeunes filles et les jeunes femmes. Il semble donc que l'action sur la thyroïde ait été exercée par l'intermédiaire d'ovaires jeunes, en pleine activité.

Chez les femmes ménopausiques, nous avons deux cas franchement favorables sur cinq ; ces deux observations 26 et 64 ont été observées chez des femmes chez qui les règles venaient de disparaître, alors que chez les autres la ménopause était depuis longtemps installée.

Insistons enfin sur le fait que nous avons employé très souvent l'adjonction du traitement par la folliculine qui une fois ou deux a même été indispensable pour permettre un résultat.

Lorsque nos malades présentaient un syndrome de myxoedème, nous avons adjoint l'extrait thyroïdien.

Enfin dans les dernières observations que nous avons recueillies personnellement, nous avons administré le traitement

tantôt avant les règles (7 observations),

tantôt après (5 observations),

tantôt avant et après (4 observations).

Nous avons dans deux observations employé des injections de doses doubles : 40 unités.

Ces injections sont le plus souvent bien supportées,

la douleur est en général minime, pourvu que l'injection soit bien intra-musculaire profonde, quelques sujets ont exceptionnellement présenté des réactions congestives douloureuses locales au point injecté, parfois avec hématomes, mais il s'agissait de sujets particulièrement sensibles.

Dans cinq cas, nous avons observé une réaction fébrile qui nous a obligés à cesser le traitement. Nous rappelons l'observation de ce vieillard qui le soir de la piqûre fit une ascension thermique à 40°, suivie de coma mortel, nous croyons qu'il ne s'agit là que d'une coïncidence, vu le grand nombre d'injections pratiquées sans le moindre incident.

L'existence de réactions au produit injecté, bien qu'elles soient très rares, a fait soulever l'hypothèse de choc pour expliquer l'action de l'hypophyse.

Cette hypothèse ne paraît pas valable dans nos observations, car ces réactions n'ont en général été suivies d'aucune amélioration, elles semblent au contraire avoir entravé l'action du produit. De plus, nous rappelons que chez plusieurs malades nous avons employé la voie buccale pour l'antéhypophyse, les résultats furent concordants avec ceux obtenus par la voie intra-musculaire (obs. LIII, LV, LXVII, LXIX).

Il faut rapprocher ces réactions de celles que l'on observe parfois avec l'insuline.

On doit sans doute invoquer pour les expliquer, la présence de protéines ; et l'amélioration des techniques de préparation des produits les feront dispa-

raître. Nous avons d'ailleurs remarqué que ces incidents furent plus fréquents chez nos premiers malades que chez les plus récemment traités.

CHAPITRE II

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS CHEZ LA FEMME POUR LA CONDUITE A TENIR DANS LE TRAITEMENT DES INSUFFISANCES OVARIENNES

Quels principes déduire pour le traitement des insuffisances ovariennes par le lobe antérieur en nous appuyant d'une part sur les hypothèses émises plus haut, d'autre part sur le résumé de ces observations ?

L'hormone antéhypophysaire agit en stimulant l'ovaire, elle s'oppose à la folliculine par ses effets indirects, moins brutaux, plus durables, ne déterminant pas l'avance des règles. Elle trouve donc une indication formelle dans les insuffisances génitales caractérisées par la diminution ou l'absence de flux menstruel, dans la régularisation de ce dernier, dans la disparition des troubles divers qui accompagnent si souvent ces insuffisances.

Parmi ces insuffisances génitales, il faut citer d'une façon particulière, les amenorrhées hyperhormonales, bien décrites par Zondek, et dont nous avons déjà parlé.

Elles ont été mises en évidence par le dosage de la folliculine dans les urines et les fèces ; des dosages en série ont été effectués par Siebke d'une part, Guy Laroche et Simonnet d'autre part.

Ces auteurs ont conclu qu'il existe un seuil d'élimination de folliculine (600 unités-souris, environ chez la femme), la quantité éliminée varie au cours du cycle œstral et varie d'un sujet à l'autre, devenant maximum chez ces malades insuffisantes ovariennes par hyperfolliculinémie.

On ne saurait trop souligner l'intérêt de doser la folliculine ainsi que l'hormone gonadotrope dans les urines, aussi bien pour le diagnostic de la variété d'insuffisance génitale que pour suivre les effets du traitement.

L'hormone gonadotrope devra être donnée par séries séparées d'intervalles de repos pendant lesquels les autres glandes pourront exercer leur action. Son emploi d'ailleurs, n'exclut pas celui de la folliculine ni celui du corps jaune.

On comprend aisément en effet que les glandes intimement liées : lobe antérieur et ovaire, agissent l'une sur l'autre de telle façon que la lésion de l'une entraîne inévitablement la lésion de l'autre.

C'est ainsi que par exemple un dysfonctionnement primitif du lobe antérieur aboutira à une insuffisance ovarienne propre et que l'hormone antéhypophysaire stimulant un ovaire altéré ne sera plus suffisante.

D'ailleurs l'hormone antéhypophysaire régularisée par l'ovaire est toujours indiquée dans l'insuffisance

ovarienne alors que la folliculine peut nuire puisque nous avons vu que son taux trop élevé peut annihiler le fonctionnement du lobe antérieur.

Nous ne parlons évidemment que des insuffisances ovariennes où l'ovaire a conservé quelque activité et est encore capable de répondre au stimulus hypophysaire.

Enfin, le traitement hypophysaire doit surtout être employé chez les femmes jeunes, sans affections génitales.

A la ménopause, il peut encore rendre des services, mais seulement dans les cas où les ovaires ont conservé quelque vitalité et sont susceptibles de répondre à l'excitation hormonale.

Il peut être utile alors de faire revenir les règles durant une nouvelle période ; on s'abstiendra au contraire lorsque l'âge critique évolue sans incident.

Ce sont des cas d'espèces et la thérapeutique sera conduite suivant l'état hormonal constaté chez les malades.

Nous avons dit en effet qu'à cet âge des phases : hyperfolliculinique, oligo-hormonale, hypergonadotrope se succédaient moins régulièrement que l'a dit Zondek, par poussées successives.

A la puberté, en cas de retard du développement ovarien, le lobe antérieur est encore très indiqué avec toutes chances de succès, il s'agit là en effet d'un organisme jeune.

Il semble que dans le traitement des insuffisances ovariennes, avec insuffisances de règles, il faille don-

ner le lobe antérieur à la phase folliculaire pour exciter les phénomènes de cette phase, c'est-à-dire après les règles. Inversement dans le traitement des états ménorragiques, on fera ce traitement dans les 10 à 12 jours qui précèdent les règles en adjoignant le corps jaune s'il y a lieu.

Enfin dans les cas d'irrégularités des règles, nous avons essayé avec succès de diviser le traitement en deux périodes :

une pré-cataméniale,
une post-cataméniale.

Nous supposons évidemment que l'ovulation se produit vers le milieu de l'intermenstruum. En cas d'échec, il faudrait en rechercher la date par les moyens que nous avons cités plus haut.

En résumé, en présence d'un trouble de la fonction génitale femelle, nous conseillons :

1° Le traitement des lésions génitales et pelviennes : salpingites, ovarites infectieuses, lésions utérines, etc... s'il en existe.

2° En cas d'insuffisance ovarienne avec insuffisance des règles, de faire une série d'injections de 20 unités de lobe antérieur après les règles, tous les deux jours pendant 15 jours.

3° Si ce traitement est insuffisant, le faire tous les jours pendant 10 jours et y ajouter la folliculine par voie buccale, sous-cutanée ou vaginale.

4° S'il s'agit d'irrégularités des règles ou de périodes anormales (deux fois par mois ou tous les deux mois par exemple) faire six injections avant et six injections après en ajoutant au besoin des extraits de corps jaune avant les règles et de la folliculine après.

5° Dans les cas d'insuffisances ovariennes avec règles trop abondantes, faire la série avant les règles en y ajoutant encore au besoin le corps jaune, mais opérer avec prudence.

A la ménopause, faire pendant les premiers mois et même pendant les premières années un traitement par séries d'injections de lobe antérieur adjoin-tes ou non à la folliculine ; de cette façon on permet à l'hormone génitale antéhypophysaire de prendre le pas en quelque sorte sur l'hormone somatotrope qui la con-trarie.

A la vérité, ces principes sont très schématiques et on sera réduit très souvent à des tâtonnements dans ces cas si complexes de troubles hypophyso-ovariens, mais nous pensons qu'ils peuvent diriger utilement une thérapeutique trop souvent employée à l'aveu-glette.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS POUR LA CONDUITE A TENIR DANS LE TRAITEMENT DES INSUFFISANCES GÉNITALES MALES

Des principes analogues peuvent être énoncés.

Mais nous avons vu que le lobe antérieur n'avait guère eu d'effets nets que chez l'enfant ; ces résultats sont beaucoup moins probants que chez la femme et ceci correspond d'ailleurs à l'expérimentation qui a montré que chez le mâle les essais doivent toujours être plus prolongés pour obtenir des résultats moins nets.

Toutefois le lobe antérieur semble avoir son emploi chez l'infantile surtout chez l'enfant atteint d'ectopie testiculaire.

Avant l'intervention nous ne croyons pas qu'il faille attendre d'effets bien nets, il faut citer cependant les observations intéressantes de Sexton, de Saint-Louis. Cet auteur a traité 13 adolescents infantiles de 10 à 21 ans par des injections d'extrait antéhypophysaire tirés de l'urine de grossesse, à très fortes doses, jusqu'à 300 u. s. par jour et pendant de longs espaces

de temps. Dans 11 cas, il a obtenu des résultats très satisfaisants, avec développement testiculaire, apparition des caractères sexuels secondaires et même descente du testicule, dans quatre cas sur six cryptorchides. Détail important, Sexton a remarqué que dans les onze cas heureux il s'agissait d'adiposo-génitaux ; les deux sujets qui ne furent pas améliorés étaient au contraire maigres.

Mais après cette intervention, les extraits antéhypophysaires doivent être joints à ceux de testicule avec beaucoup de chances d'amélioration sinon de l'état local, du moins de l'état général comme nous l'avons vu dans nos observations.

Chez l'adulte, nos observations, trop peu nombreuses ne nous ont pas permis de tirer de conclusions intéressantes.

Il est certain que chez les hypogénitaux il faille encore tenter ce traitement mais nous le pensons avec des doses plus fortes, 50 à 100 unités au lieu de 20 en y adjoignant l'extrait testiculaire et les acides nucléiques.

De même chez le vieillard, nos résultats fort peu probants ne doivent pas décourager les essais faits dans ce sens.

Nous croyons qu'il faille se borner, comme chez la femme, aux sujets qui viennent d'atteindre l'âge correspondant à la ménopause, être prudent au contraire chez les individus vraiment séniles et ici encore le traitement doit être énergique en y adjoignant l'hormone testiculaire et les acides nucléiques.

CONCLUSIONS

Après l'exposé : 1° des connaissances actuelles sur les rapports du lobe antérieur et de l'appareil génital ; 2° des résultats thérapeutiques obtenus dans nos observations, nous concluons que :

Le lobe antérieur de l'hypophyse commande le fonctionnement des glandes génitales mâles et femelles par ses hormones qui sont probablement au nombre de deux.

Il est donc responsable de certaines insuffisances génitales aussi bien que l'ovaire ou le testicule.

Aussi, dans le traitement de ces insuffisances, ses extraits ont-ils leur place à côté des extraits ovariens ou testiculaires, ils ont même une place prépondérante car s'ils ne leur cèdent en rien en efficacité, leur action plus régulière et moins brutale rend leur emploi plus facile. Nous préconisons donc l'utilisation des extraits antéhypophysaires.

1° CHEZ LA FEMME

- a) *dans les troubles dus à un retard de la puberté ;*
- b) *dans les aménorrhées ou insuffisances de règles et les troubles concomitants ;*
- c) *dans les irrégularités des règles ;*

d) *dans les troubles de la ménopause ;*

e) *et aussi, quoiqu'avec quelques réserves, dans les cas de règles trop abondantes.*

Dans tous les cas il faudra faire ce traitement par séries entrecoupées de périodes de repos et coïncidant avec la phase du cycle œstral dont on veut exciter les manifestations.

On le fera donc schématiquement :

Avant les règles chez les insuffisantes ovariennes ménorragiques pour stimuler la lutéinisation.

Après les règles chez les insuffisantes ovariennes aménorrhéiques pour stimuler la folliculinisation.

Avant la date et après la date présumée des règles : dans les cas d'irrégularités des règles.

Dans certains cas on devra adjoindre la folliculine ou le corps jaune.

2° CHEZ L'HOMME

L'emploi du lobe antérieur est aussi recommandé aux trois étapes de vie génitale, mais avec des doses beaucoup plus fortes que chez la femme.

a) *chez l'infantile*, en particulier l'ectopique ; on pourra d'ailleurs ajouter l'extrait testiculaire.

b) *chez l'adulte impuissant*, en ajoutant l'extrait orchitique et les acides nucléiniques.

c) *chez le vieillard*, à condition de ne traiter que des vieillards non complètement séniles.

Les principes que nous énonçons pour ces deux dernières variétés de sujets ne sont pas tirés de nos

observations cliniques, qui ne furent pas probantes, mais découlent de l'experimentation animale.

De toutes façons, nous espérons que nos conclusions aideront à de nouveaux essais thérapeutiques et expérimentaux. Ceux-ci peut-être éclairciront bientôt complètement le mystère du complexe hypophyso-génital et aboutiront ainsi au traitement rationnel de la stérilité.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN et DOISY. — Sex and Internal secretions (Baillière, Tindal et Cox. London, 1932).
- ALLEN-MADDUX and KEMEDY J.-W. — Ovarian and anterior pituitary hormones from pregnant monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.* 28, janvier 1931, p. 403-404).
- ANCEL et VILLEMEN. — Sur la cause de la menstruation chez la femme. *C. R. Soc. Biologie*, séance du 20 juillet 1907, p. 200.
- M. ARON. — Action comparée de la préhypophyse sur l'ovaire chez le cobaye et le lapin. *C. R. Société de Biologie*, tome 108, 8 janv. 1932, p. 1213-1215.
- ASHHEIM. — *Arch. Gynäk*, 1930, t. CXLIV, p. 165-184.
- E. BRANDWEIN. — Contribution à la recherche de l'ovulation chez la femme. Thèse Paris, 1933. Arnette, éditeur.
- BROUHA. — La fonction sexuelle de l'hypophyse. Contribution à l'étude du déterminisme hormonal des phénomènes sexuels. *Liège Médical*, 29-6-30, p. 861. *Liège Médical*, 6-7-30, p. 893.
- BROUHA et SIMONNET. — Le système hypophyso-génital, régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitales. *Ann. de Méd.*, tome 29, mars 1931, p. 305-335.

BROUHA et SIMONNET. — Le lobe antérieur de l'hypophyse. Faits expérimentaux et aperçus cliniques. *Gaz. méd. France*, N° 12, 15-6-30, p. 310-313.

CLAUS. — *Proced. soc., exp. biol. medic.*, 1930, t. XXIX.

G.-W. CORNER. — Hormonal control of lactation; non effect of corpus luteum; positive action of extracts of hypophysis. *Am. J. Physiol.*, tome 95, octobre 1930, p. 43-55.

COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, Paris, 1931.

DOHRN et HOLWEG. — Hormonale Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Proc. Second Internat. Cong. Sex. Research*, 1930, p. 436-442, 1931.

EVANS et LONG. — *Anat. Record*, 1921, t. XXI, p. 62.

EVANS H.-M. et SIMPSON. — Relation of prolactin to anterior hypophyseal hormones. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, tome 28, mai 1931, p. 845-847.

FRIEDMANN. — *Am. Journ. Physiol.*, 1929, t. XC, p. 617.

GERNEZ. — Thèse Médecine. Lille, 1932.

Ch.-O. GUILLAUMIN. — Observations techniques sur la méthode interférométrique de Hirsch. *Soc. de Chimie Biol.*, 21 février 1933).

Guy LAROCHE et SIMONNET. — Les propriétés pharmacodynamiques des extraits du lobe antérieur d'hypophyse. *Ann. de Méd.*, tome 33, février 1933, p. 124-157.

— Etude physiologique et clinique d'une hormone antéhypophysaire. *Presse médicale*, tome 40, 4 mai 1932, p. 710-713.

Guy LAROCHE. — Opothérapie endocrinienne. Masson, Paris, 1925.

HILL et PARKES. — Relation between anterior pituitary body and gonads; fractionation and dilution of ovary-stimulating extracts. *Proc. Roy. Soc. S. B.* London, tome 107, 3 février 1931, p. 455-463.

A. LIPSCHUTZ. — Sur la question du facteur lutéinisant dans l'hypophyse du cobaye. *C. R. Soc. Biologie*, tome 108, 13 novembre 1931, p. 646-647.

A. LOESER. — Pharmakologische Methode zur Wertbestimmung der Hypophysen-Vorderlappenwirkung. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, tome 159, 1931, p. 657-670.

MONTPELLIER J. et CHIAPPONI. — Action de la folliculine sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. de Biologie*, tome 104, 30 mai 1930, p. 373-375.

MORICART. — Thèse Médic. Paris, 1934. *C. R. Soc. biol.*, 1933, t. XXIV.

DE ROUVILLE. — La menstruation ; son mécanisme. *Gyn.*, 1921, p. 483-496.

ZONDEK et ASCHHEIM. — Das Hormon des Hypophysen vorderlappens Darstellung, chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen. *Klin. Wochens.*, tome VII, 29 avril 1928, p. 831-835. *Jour. of the Amer. Medic. Assoc.*, 1932, t. XLIX, p. 1659.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PRÉLIMINAIRE	1
-----------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Résumé des connaissances actuelles sur les rapports entre le lobe antérieur et l'appareil génital

CHAPITRE PREMIER. — Ces rapports sont depuis longtemps connus grâce à la pathologie humaine et à l'expérimentation animale	5
CHAPITRE II. — Le cycle œstral.....	11
CHAPITRE III. — De quelle façon le lobe antérieur intervient-il dans la rythmicité ovarienne ?.....	19
CHAPITRE IV. — Etude de l'action particulière du lobe antérieur à la puberté, à la ménopause, pendant la gestation	25
CHAPITRE V. — Etude chez le mâle.....	31
CHAPITRE VI. — Résumé des effets directs et indirects du lobe antérieur sur l'appareil génital.....	33
CHAPITRE VII. — Le lobe antérieur chez les autres espèces animales et notamment chez la femme.....	35
CHAPITRE VIII. — Etat naturel des hormones génitales au lobe antérieur	37
CHAPITRE IX. — Divers procédés d'expérimentation....	39
CHAPITRE X. — Titrage d'hormones antéhypophysaires.	43
CHAPITRE XI. — Conclusions de ce résumé.....	45
CHAPITRE XII. — Le diagnostic biologique de la grossesse	47

DEUXIÈME PARTIE

Observations

1° Chez la femme	53
2° Chez l'homme	80

TROISIÈME PARTIE

Interprétation des résultats obtenus dans ces observations

CHAPITRE PREMIER. — Résumé des résultats obtenus dans ces observations	87
CHAPITRE II. — Interprétation des résultats chez la femme pour la conduite à tenir dans le traitement des insuffisances ovariennes.....	93
CHAPITRE III. — Interprétation des résultats pour la con- duite à tenir dans le traitement des insuffisances gé- nitales mâles	99
Conclusions	101
Bibliographie	104

